

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

ANNÉE 1968

N° 12

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Marie-Claude ROSET

Licenciée ès Sciences — Externe des Hôpitaux

née le 12 février 1939, à DAKAR (Sénégal)

présentée et soutenue publiquement le

15 JUIN 1968

19

**CONTRIBUTION au TRAITEMENT de la FASCIIOLOSE
à FASCIOLA hepatica par le BITHIONOL**

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Marie-Claude ROSET

Licenciée ès Sciences — Externe des Hôpitaux

née le 12 février 1939, à DAKAR (Sénégal)

présentée et soutenue publiquement le

19

**CONTRIBUTION au TRAITEMENT de la FASCIIOLOSE
à FASCIOLA hepatica par le BITHIONOL**

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

N°

ANNÉE 1938

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par



Marie-Claude ROSET

Licenciée ès Sciences — Externe des Hôpitaux
née le 12 février 1939, à DAKAR (Sénégal)

19

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION au TRAITEMENT de la FASCIULOSE
à FASCIOLA hepatica par le BITHIONOL

Président : Monsieur le Professeur DELANRE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

- A N G E R S -

Directeur Honoraire de l'Ecole Préparatoire M. METZGER

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID - ROUSSEAU - SARAZIN - AMSLER -

Vice-Doyen : M. R. ROUCHY

Assesseur : M.H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

Professeurs Titulaires :

M.M.

COTTIN

Chimie Générale

DELAITRE

Clinique Médicale Infantile

DESJOBERT

Pharmacie Chimique et Toxicologie

FRESSINAUD

Clinique Médicale B

GERMAIN

Botanique et Cryptogamie

GOYER

Clinique Chirurgicale B

GUERIN

Biophysique Médicale

HERISSET

Matière Médicale

HERMANN

Clinique Ophtalmologique

JOLIVET

Chimie Analytique

LAFARGUE

Pharmacie Galénique

MARTIN

Pathologie Chirurgicale

MENARD

Hygiène et Médecine Sociale

NAULLEAU

Clinique Chirurgicale A

OURY

Clinique Pneumo-Phtisiologique

PERREAU

Clinique Médicale A

RENIER

Rhumatologie

ROUCHY

Clinique Obstétricale & Gynécologique

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M.	HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
	PARSY	Oto-rhino-laryngologie
	PERTUS	Urologie
	ROGNON	Chirurgie Générale

III - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M.	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BAILLY	Physique
Mme	CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M.	CARON	Electroradiologie
	COULLAUD	Physiologie
	DROZ	Histologie et Embryologie
	GUNTZ	Anatomie
	HY	Dermato-Vénéréologie
	JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Mlle	PRELOT	Zoologie
M.M.	SIMARD	Anatomie-Pathologique
	TADEI	Thérapeutique
	de VERNEJOUL	Physique Médicale

IV - A G R E G E S

M.M.	GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
	TESTARD	Pédiatrie
	THUAU	Pathologie Médicale

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

A MA GRAND' MERE

Toute mon admiration et mon
profond attachement

A ma MERE et à MON PERE

Tout mon amour filial et ma
profonde reconnaissance.

A mon FRERE

Toute mon affection.

A cet AMI CHER qui m'a beaucoup donné

Meis et amicis

Tout mon profond attachement

A Monsieur le PROFESSEUR DELAITRE

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la Prési-
dence de notre Thèse;

Qu'il soit assuré de notre
profond respect et de notre
reconnaissance.

A Monsieur le PROFESSEUR MENARD

Professeur d'Hygiène

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu faire partie
du Jury de notre Thèse;

Qu'il soit assuré de notre re-
connaissance et de notre res-
pectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur HOCQUET

Maître de Conférence Agrégé de Parasitologie

Biologiste des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de
notre Thèse et nous a assisté
dans notre travail ;

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueux attachement
et de notre infinie gratitude.

A Monsieur le PROFESSEUR HY
Maître de Conférence Agrégé de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur de
siéger dans notre Jury de
Thèse ;

Qu'il soit assuré de nos senti-
ments respectueux , reconnais-
sants et de notre profond
attachement.

A nos MAITRES de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

de D A K A R

Monsieur le Professeur Robert CAMAIN

Monsieur le Professeur Marc SANKALE

Monsieur le Professeur Maurice PAYET

Monsieur le Professeur Pierre PENE

Monsieur le Professeur Robert FUSTEC

†

Monsieur le Professeur Xavier SERAFINO

Monsieur le Professeur Jean CHABAL

Monsieur le Professeur Pierre SATGE

Monsieur le Professeur Paul CORREA

Monsieur le Professeur Alfred QUENUM

Monsieur le Professeur Cyprien QUENUM

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

S O M M A I R E

=====

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1 & 2
1er CHAPITRE : GENERALITES	
I - Fréquence et répartition	3 à 7
II - <i>FASCIOLA hepatica</i>	8 à 18
III - Diagnostic de la Fasciolose	19 à 33
IV - Epidémiologie et Prophylaxie	34 à 42
2ème CHAPITRE : THERAPEUTIQUES UTILISEES et CRITERES DE GUERISON	
I - Thérapeutiques anciennes de la Disto- matose humaine	43 & 44
II - Thérapeutiques actuelles	44 à 52
III - Résultats des thérapeutiques utilisées et critères de guérison	52 à 58
3ème CHAPITRE : TRAITEMENT par le BITHIONOL	
I - Le Bithionol	59 à 66
II - Nos Observations	67 à 79
III - Commentaires	80 à 90
CONCLUSION	91 à 93
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

=====

La fasciolose à *FASCIOLA hepatica* , connue depuis fort longtemps chez l'animal est retrouvée chez l'homme avec une fréquence croissante depuis le siècle dernier.

L'anatomie et la biologie du parasite ont été très étudiées ; l'épidémiologie et la pathogénie bien précisées ont permis d'établir les bases de la prophylaxie et de rechercher une thérapeutique efficiente.

Différents traitements ont été préconisés ; mais leur efficacité est relative, et bien souvent leur toxicité incontestable. Même les meilleurs semblent ne donner que des résultats irréguliers, et les "succès thérapeutiques" ne sont pas toujours confirmés par des critères de guérison rigoureux. Nous nous proposons d'étudier ici les effets thérapeutiques d'un nouveau produit : le BITHIONOL, que nous avons utilisé chez 12 malades.

o Nous exposerons dans un premier chapitre des généralités sur le parasite et la maladie qu'il provoque. Nous étudierons :

... La fréquence et la répartition de la fasciolose.

... L'anatomie des différentes formes larvaires et adulte, le cycle biologique de *FASCIOLA hepatica*, et les lésions provoquées chez l'hôte définitif.

... Le diagnostic clinique et biologique de la fasciolose animale et humaine.

... L'épidémiologie et les bases de la prophylaxie.

。 Nous étudierons dans un second chapitre les thérapeutiques utilisées, sur le plan pharmacologique, les pourcentages de succès d'après les auteurs, et nous discuterons les critères de guérison employés.

。 Le troisième chapitre sera consacré aux observations de traitement par le Bithionol : pourquoi cette nouvelle thérapeutique ? ... Nous donnerons les caractères du produit, son étude pharmacologique, sa toxicité ; son utilisation en pathologie vétérinaire : succès, échecs, toxicité sur l'animal et son utilisation en pathologie humaine. Puis nous ferons l'étude critique de nos observations quant aux résultats.

。 Dans la conclusion, nous envisagerons si l'utilisation de ce produit doit être poursuivie et les modalités de son emploi.

1er CHAPITRE

GENERALITES

La fasciolose à *FASCIOLA hepatica*, déterminée par un Trématode hermaphrodite, est une anthroponose, c'est-à-dire une maladie commune aux hommes et aux animaux, la localisation élective de l'adulte étant les canaux biliaires.

I. FREQUENCE et REPARTITION

Pouvons-nous dire avec FRAGA de AZEVEDO que c'est une des plus anciennes parasitoses animales connues ? Vers 1.500 av. J.C., Moïse l'aurait remarquée, en séparant les animaux "impurs" des "purs", selon qu'ils présentaient ou non des parasites macroscopiquement visibles (47) . Plus précises sont déjà les descriptions de Jehan de BRIE dans son livre " Le Bon Berger " (1379) puis de GABUCINUS (1547) de la fasciolose animale.

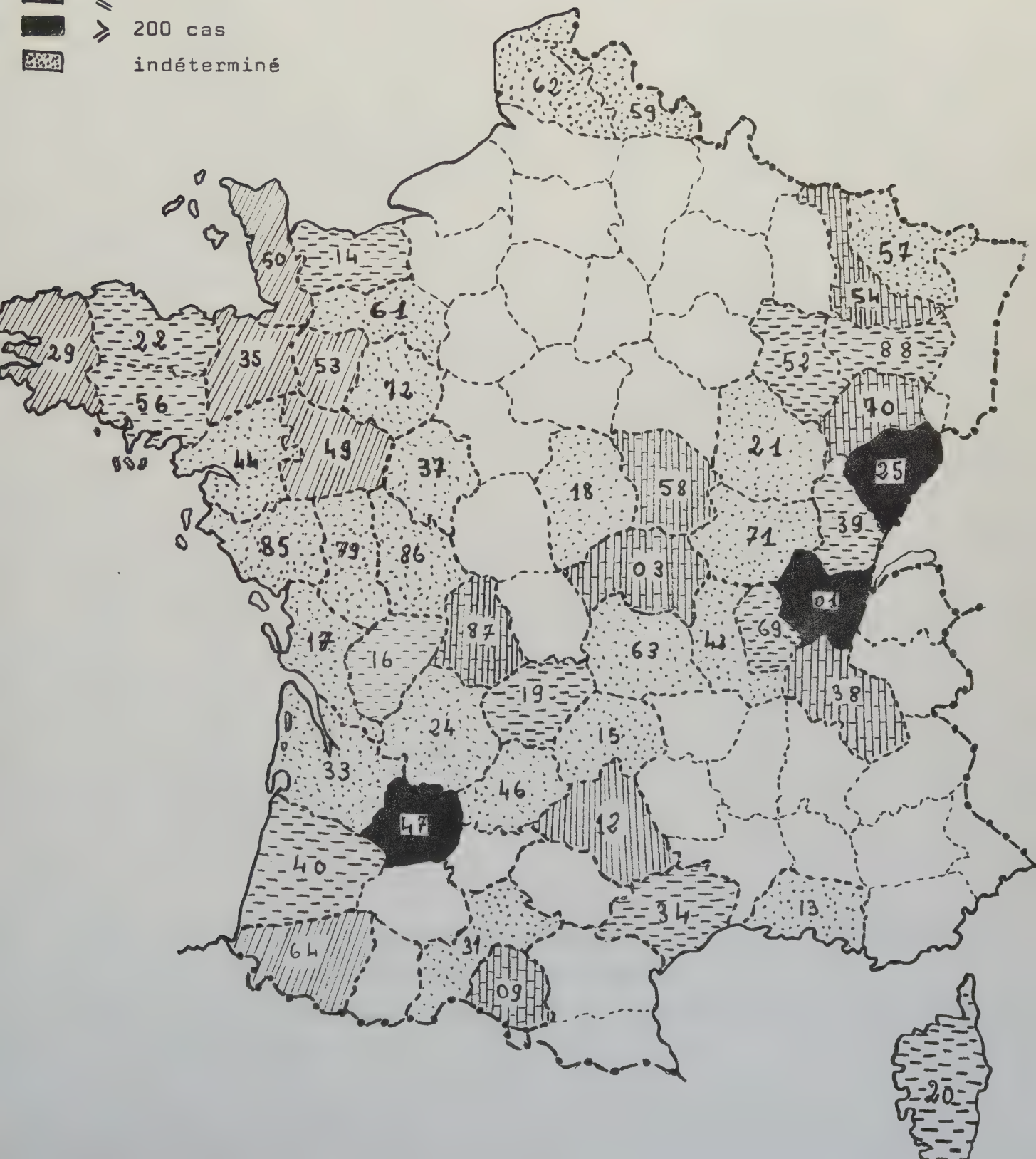
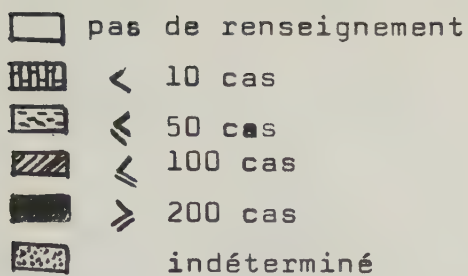
Deux siècles plus tard, elle est décrite chez l'homme par PALLAS (1760) ; mais il faudra attendre encore un siècle pour qu'elle rentre dans le cadre de la pathologie humaine. Des cas de plus en plus nombreux sont rapportés : elle devient ainsi "une maladie d'actualité". Si en 1945 LAVIER rapporte 50 cas dans le monde, actuellement il se chiffrent par plusieurs milliers (14).

Elle peut atteindre tous les mammifères, mais surtout les herbivores. Il est difficile d'en évaluer la fréquence, car si les animaux peuvent être examinés, ce n'est pas le cas des animaux sauvages.

Chez l'homme, l'énoncé de quelques chiffres montre l'accroissement net de sa fréquence ; nous rapporterons dans un tableau le nombre de cas connus dans le monde ; dans une carte de la FRANCE par

départements, nous avons noté les cas signalés (cette liste est très incomplète , et le nombre de cas certainement bien inférieur à la réalité). FRAGA de AZEVEDO signale dans une répartition mondiale des cas de facioloze dans le Sud et l'Ouest des U.S.A. ; en Australie, Nouvelle-Zélande, au Japon, et en Chine, en U.R.S.S. ; en Afrique centrale et au Moyen-Orient . (47).

Cette maladie est donc cosmopolite , mais prédominante surtout en Europe. Ceci tient peut-être à l'absence de moyens d'investigation biologiques dans certains pays, mais aussi à la méconnaissance des médecins de la fréquence de cette infestation.



NOMBRE DE CAS RAPPORTES en FRANCE par DEPARTEMENT (483, 33, 40, 41, 42, 76, 77, 99)

N° du département	NOM	Nombre de cas		N° du département	NOM	Nombre de cas
01	AIN	> 300		44	LOIRE-ATLANTIQUE	
03	ALLIER	4		46	LOT	
09	ARIEGE	3		47	LOT et GARONNE	200
12	AVEYRON	4		49	MAINE et LOIRE	93
13	BOUCHES du RHONE	{ 1 cas familial		50	MANCHE	77
14	CALVADOS	15		52	HAUTE-MARNE	14
15	CANTAL			53	MAYENNE	42
16	CHARENTE	18		54	MEURTHE et MOSELLE	1
18	CHER			56	MORBIHAN	30
19	CORREZE	46		57	MOSELLE	
20	CORSE	40		58	NIEVRE	5
21	COTE d'OR			59	NORD	
22	COTES du NORD	14		61	ORNE	29
24	DORDOGNE			62	PAS de CALAIS	{ 1 cas familial
25	DOUBS	> 200		63	PUY de DOME	
29	FINISTERE	54		64	Basses-PYRENEES	99
31	Haute-GARONNE	12		69	RHONE	{ environ 50
33	GIRONDE	3		70	Haute-SAONE	{ 1
34	HERAULT	10		71	SAONE & LOIRE	{ environ 100
35	ILLE & VILAINE	51		72	SARTHE	
37	INDRE & LOIRE			79	Deux-SEVRES	
38	ISERE	3		85	VENDEE	19
39	JURA	{ environ 50		86	Vienne	
40	LANDES	8		87	Haute-VIENNE	7
42	LOIRE	3		88	VOSGES	> 13

Notons que nous n'avons pas mentionné le nombre de cas rapportés par les hôpitaux de la Seine car il ne s'agit pas de cas autochtones.

Dans de nombreux départements, la maladie a été signalée, mais le nombre de cas n'a pas été précisé.

RELEVÉ DE QUELQUES CAS RAPPORTÉS DANS LE MONDE (4)

E U R O P E (39,47,82,92)

ESPAGNE	plusieurs	LUXEMBOURG	bovins seulement
PORTUGAL	28	BELGIQUE	1
MADERE et Sa Comba Dao ...	2	HOLLANDE	1
HONGRIE	11	GRANDE-BRETAGNE	16
BULGARIE {	Rare chez l'homme	ALLEMAGNE	plus de 7
	très répandue dans le bétail	AUTRICHE	1

A M E R I Q U E du S U D et C É N T R A L É (1,36,59,74)

BRESIL	22	MEXIQUE	5
CHILI	9	CUBA	nombreux cas
ARGENTINE	1	URUGUAY	35
PEROU	1	VENEZUELA	1

A F R I Q U E (34, 75, 90)

ALGERIE	25
MAROC	58
AFRIQUE du SUD	41

II. FASCIOLA HEPATICA

Ce ver appartient à l'embranchement des Plathelminthes, classe des Trématodes, sous-classe des Digéniens (*Digenea* de Van BEREDEN, 1858), endoparasites, dont le développement est complexe, hétéroxène, comportant différentes formes larvaires.

Nous décrirons successivement ses stades évolutifs, issus de l'oeuf et aboutissant au terme de leur développement à l'adulte, capable de pondre et déterminant des lésions chez l'hôte qu'il parasite.

1/ ANATOMIE des DIFFERENTES FORMES (52, 84)

1 - L'oeuf (fig. 1)

=====

Ellipsoïde, long de 140 μ et large de 70 μ , operculé, protégé par une mince coque irrégulière, il est réduit à une cellule ovulaire baignant dans des cellules nutritives.

2 - Le miracidium (fig. 2)

=====

Issu de la segmentation et de la différenciation de l'oeuf, arrivé à maturité, il est assez complexe. Il est long de 130 μ et large de 27 μ , de forme générale allongée. Sur des cellules épithéliales sont insérés des cils, disposés en rangées transversales (COE en décrit 5, en 1896), constituant des surfaces de consistance rigide. Il présente des taches oculaires en X, colorées par un pigment noir, des glandes céphaliques à mucus, une ébauche d'intestin, des protonéphridies s'ouvrant par 2 pores latéraux et des cellules germinales.

3 - Le sporocyste (fig. 3)

=====

Masse irrégulière, allongée, de 300 μ , sans tube digestif, il résulte de la transformation du miracidium , qui s'hypertrophie en un "sac contenant des éléments germinaux".

4 - Les rédies (fig. 3)

=====

Elles mesurent environ 1 mm, généralement au nombre de 5 à 8 par sporocyste, et naissent du bourgeonnement et de la différenciation des cellules germinales. Recouvertes d'une cuticule, elles ont grossièrement la forme d'un têtard, dont l'extrémité antérieure est entourée d'un collier musculoux. Elles présentent :

- : un appareil excréteur protonéphridien
- : une ébauche de tube digestif avec une bouche, mais sans ventouse.

5 - La cercaire (fig. 4)

=====

Longue de 300 μ , large de 230 μ , elle est munie d'une queue de 600 μ , et présente une structure évoluée rappelant celle de l'adulte. Elle possède : les 2 ventouses musculueuses caractéristiques des Digéniens,

: un système glandulaire

: un appareil excréteur protonéphridien

avec des cellules à flammes vibratiles, une vessie où se jettent 2 collecteurs principaux symétriques.

6 - La métacercaire

=====

C'est la forme enkystée de la cercaire, entourée d'une coque kystique, arrondie, secrétée par la glandes caudales à mucus. Les appareils préexistants se développent, tandis qu'apparaît l'appareil génital.

7 - L'adulte (fig. 5 & 5 bis)

=====

LINNEE lui donne son nom en 1758. Il existe des

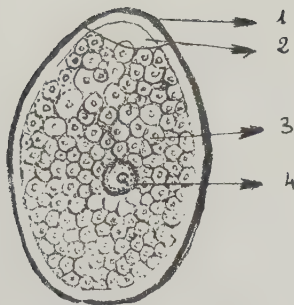


Fig. I- OEuf.

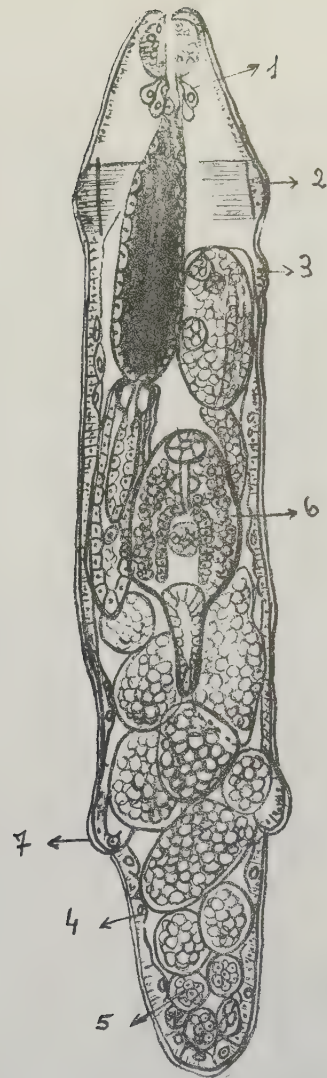


Fig. III- Sporocyste et rédies
(d'après PANTELOURIS)

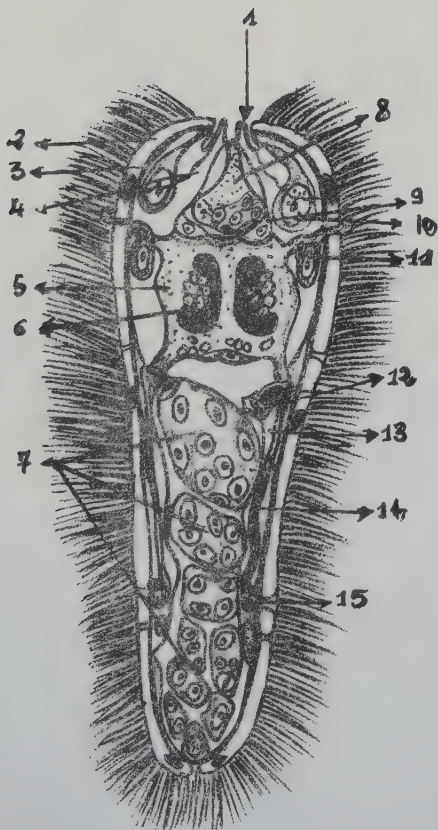


Fig. II MIRACIDIUM (d'après PANTELOURIS)

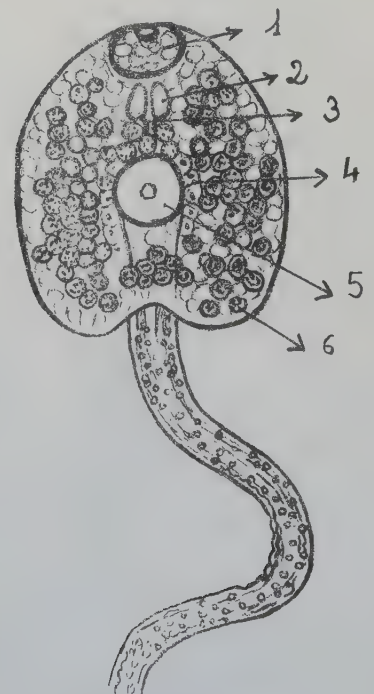


Fig. IV- Cercaire
(d'après PANTELOURIS)

DOUVE ADULTE

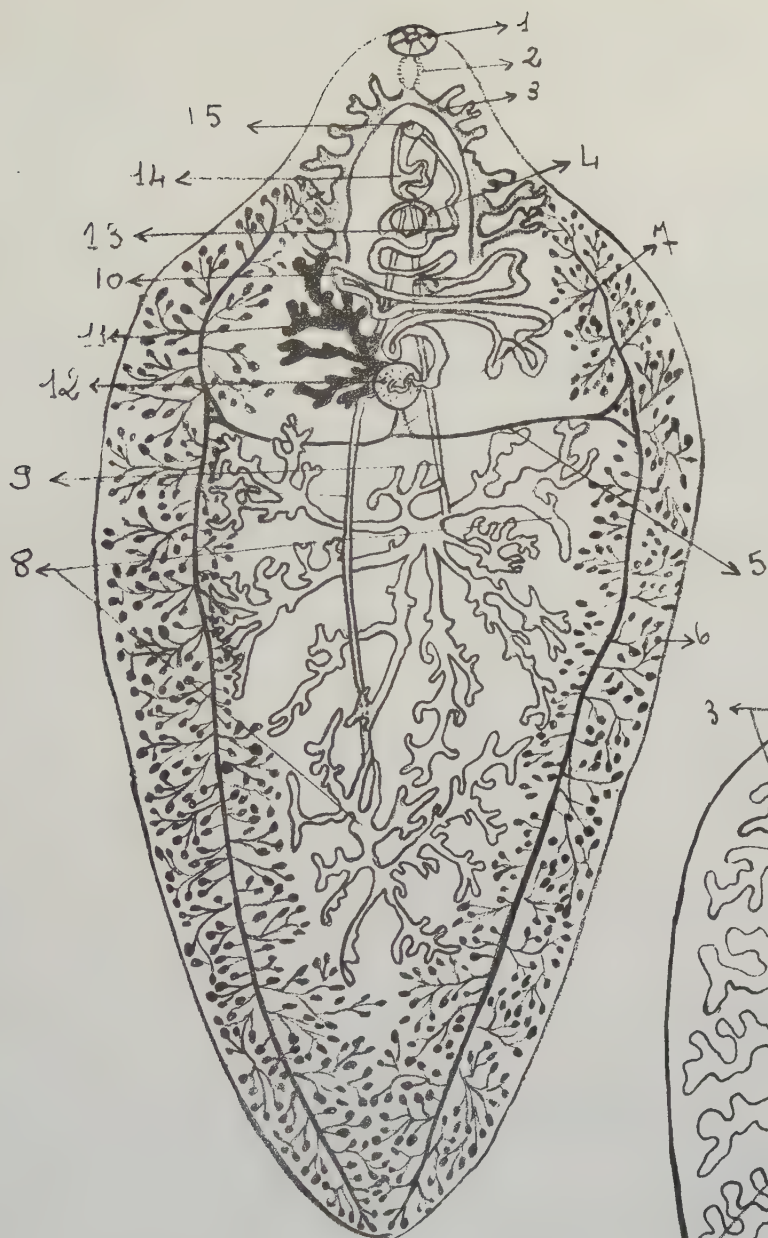


Fig. V- Fasciola hepatica
adulte.
(d'après PANTELOURIS)



Fig. V bis- Appareils digestif
et urinaire.

MCR

synonymes : *FASCIOLA humanum* (GMELIN 1793)
FASCIOLA californica {
FASCIOLA halli { SINITSIN 1933)

Elle est communément appelée "La Grande Douve du Foie".

En forme de feuille, elle mesure de 2 à 3 cm de long sur 1 cm de large. Elle présente :

... un système tégumentaire formé d'une cuticule brune, épaisse élastique, recouverte d'épines, disposées en une collerette charnue circumorale, ainsi que sur la face ventrale, orientées vers l'arrière, imposant à l'animal son sens de déplacement et d'un conjonctif sous-cuticulaire.
Baignant dans un tissu conjonctif, se trouvent des appareils bien différenciés. Notons qu'il n'y a ni cavité générale, ni organe des sens. Ce sont :

... un système musculaire sous tégumentaire, dont les fibres sont disposées en 3 couches

... un système nerveux ;

... un tube digestif, avec une ventouse orale qui sert en même temps d'anus ;

... un appareil excréteur protonéphridien avec des cellules à flammes vibratiles ;

... les appareils génitaux mâle et femelle coexistent, bien développés, fonctionnant en même temps. Les testicules et ovaires sont profondément ramifiés, les cellules sexuelles sont déversées dans une dilatation : l'ootype ; l'organe de copulation mâle est contenu dans la poche du cirre. Dans l'ootype arrivent aussi :

le vitelloducte, qui déverse les produits de sécrétion des vitellogènes, servant à la fabrication de la coque et des cellules nutritives de l'oeuf,

le canal de Laurer qui évacue les déchets de la fécondation et les sécrétions du vitellogène,

et la glande de Mehlis, mal nommée glande coquillière.

A l'ootype fait suite l'utérus, très contourné, rempli d'oeufs ; il se termine au niveau

LEGENDES

Fig. I - OEUF

- | | |
|-------------|------------------------|
| 1. coque | 3. cellules nutritives |
| 2. opercule | 4. cellules ovulaires |

Fig. II - MIRACIDIUM

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. rostellum | 9. Glandes pharyngées |
| 2. épithélium cilié | 10. glandes céphaliques antérieures à |
| 3. couche sous-épithéliale | 11. " " postérieures ^{mucus} |
| 4. muscle rétracteur | 12. cellules terminales du tubule ex-
créteur |
| 5. ganglion | 13. plasmodium néphridien |
| 6. taches oculaires | 14. tube excréteur |
| 7. masses de cellules germinales | 15. pore excréteur latéral |
| 8. intestin | |

Fig. III - SPOROCYSTE et REDIES

- | | |
|--------------------------|----------------------------------|
| 1. cellules glandulaires | 5. masses de cellules germinales |
| 2. collier | 6. rédie |
| 3. cellules cystogènes | 7. processus postérieur |
| 4. cellules germinatives | |

Fig. IV - CERCAIRE

- | | |
|-------------------|--------------------------------|
| 1. ventouse orale | 4. ébauche de tractus digestif |
| 2. pharynx | 5. ventouse ventrale |
| 3. Oesophage | 6. cellules cystogènes |

Fig. V et Vbis - FASCIOLA hepatica adulte

Fig. V

- | | |
|------------------------|--------------------|
| 1. ventouse orale | 9. spermiducte |
| 2. pharynx | 10. utérus |
| 3. caecum digestif | 11. ovaire |
| 4. ventouse ventrale | 12. ootype |
| 5. vitelloducte | 13. métraterme |
| 6. vitellogène | 14. poche de cirre |
| 7. réceptacle vitellin | 15. pore génital |
| 8. Testicule | |

fig. V bis

- 1 à 4 id. Fig. V
16. protonéphridies
17. collecteur
18. vessie

de l'atrium génital, qui sert à la fois à la copulation et à l'évacuation des oeufs.

2/ CYCLE BIOLOGIQUE (fig. 7)

Il a été décrit en 1880 par THOMS puis par LEUCKART, SOMMER et MACE.

Pour le réaliser la douve doit nécessairement parasiter un mollusque, chez qui se succéderont différents stades larvaires, résultant d'une polyembryonnie.

1 - les douves adultes dans les voies biliaires de l'hôte définitif, parviennent à maturité sexuelle. Les ovules sont fécondés selon un mode qui n'est pas bien connu ; plusieurs hypothèses sont émises :

Autocopulation ? le cirre s'introduirait dans l'utérus pour y déverser son sperme, ce mécanisme n'a pas été prouvé ;

Double copulation ? chaque douve jouerait à la fois le rôle de mâle et de femelle par rapport à son partenaire (LEON, en 1927, a montré des photographies de douves accouplées)

Autofécondation sans copulation ? Le cloaque génital se fermerait par contraction de son système musculaire et le sperme déversé dans la poche cloacale par le canal éjaculateur passerait facilement dans le vagin et dans l'utérus. Pour TRIOZON (1958) cette hypothèse serait la plus vraisemblable.

2 - les Oeufs sont pondus dans les voies biliaires, entraînés dans le tube digestif et évacués dans les fèces (mis en évidence pour la première fois par SAGARRA en 1890). Très résistants, ils peuvent survivre 9 mois et plus, en milieu humide ; une température inférieure à -4° C. et la dessiccation les tuent. ROWCLIFFE et ses collaborateurs ont insisté sur la présence d'un "film de moisissures" entourant l'oeuf, qu'il protégerait (30).

En 9 - 10 jours à une température optima de 22° à 25° C, dans l'eau ou en milieu très humide, ils se segmentent, et chacun donne naissance à un miracidium.

Schéma du Cycle Biologique - 14 bis -

- Mammifères herbivores, Homme -
(hôtes définitifs)



MCR.

3 - Au bout de 3 semaines , le miracidium s'attaque à l'opercule, qui lui livre passage ; il nage activement à la recherche de son hôte intermédiaire, qu'il doit rapidement trouver, en moins de 8 heures, pour échapper à la mort.

Classiquement l'hôte intermédiaire est *LIMNEA truncatula*, (WEINLAND, 1774). C'est un Gastéropode pulmoné, surtout terrestre et aussi dulçaquicole. Certains auteurs pensent qu'à défaut de *LIMNEA truncatula*, d'autres espèces telles que *L. palustris* ; *L. stagnalis* et *L. peregra* , peuvent le remplacer, et même d'autres genres, mais sans preuves, tels : *Physa* et *Ampullaria*. D'autres auteurs sont catégoriquement opposés à cette hypothèse, et pensent que le miracidium ne peut se développer totalement que chez *L. truncatula*.

4 - Dans la cavité pulmonaire de l'hôte, le miracidium se transforme en sporocyste qui donnera 1 à 2 générations de rédiés en été. Celles-ci migrent dans l'hépatopancréas et en hiver donnent naissance aux cercaires.

5 - Au bout d'un mois et demi à 3 mois environ, les cercaires abandonnent leur hôte, nagent quelques heures et se fixent sur un support végétal, ou des objets submergés à moins de 5 cm de profondeur, sur de fines brindilles ou même un peu de mucus (14). Elles s'enkystent alors en métacercaires qui résistent bien au froid et à la dessiccation. Devenues infectieuses après un délai de quelques jours, elles sont absorbées par un mammifère, le plus souvent herbivore, accidentellement par l'homme. Dans le duodénum la paroi du kyste est attaquée par les sucs digestifs libérant les formes larvaires, qui traversent la paroi intestinale, migrent le plus souvent vers le foie, ou peuvent s'égarer vers d'autres organes. Elles gagnent les canaux biliaires où elles se fixent, deviennent adultes, et pondent des oeufs. Leur longévité est très grande, allant de 3 ans (noté chez le lapin) à 9 et même 13 ans (noté chez l'homme).

3/ PATHOGENIE

Les formes larvaires en se répandant dans l'hôte pour y achever leur développement, déterminent des lésions générales et locales.

A). Sur le plan général

=====

1/ - La spoliation sanguine est peu importante, car le sang n'est pas l'aliment de choix de la douve. Elle est fonction de l'intensité du parasitisme. Chez l'homme, elle est à peine marquée ou inexistante. Par contre chez l'animal, où le nombre des douves est très élevé, l'anémie est d'autant plus importante que s'y ajoute une action hémolysante et anticoagulante.

2/ - L'action toxique détermine des phénomènes de type allergique, souvent décrits chez l'homme, ainsi que des lésions neuro-sensorielles, mais plus rarement (11). Chez l'animal, ils sont plus ou moins marqués : cette toxicité serait probablement due à une hémoly-sine (53), serait-ce elle qui accentuerait l'anémie ?

B). Sur le plan local

=====

Bien que les formes erratiques puissent se localiser dans d'autres organes, les douvules gagnent habituellement le foie et y exercent une action mécanique et inflammatoire très importante, déterminant des lésions qui seraient, pour certains auteurs, caractéristiques.

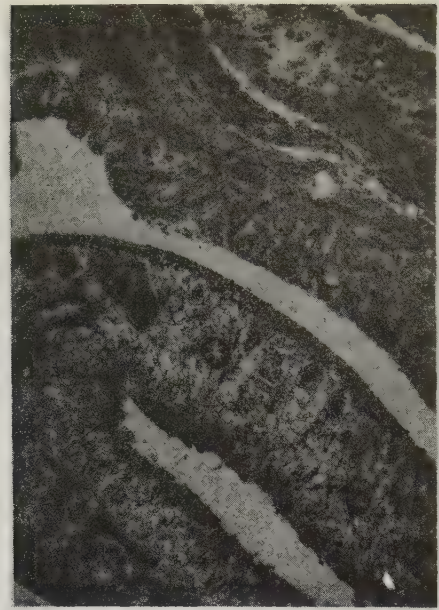
.. 1) Forme hépatique

Les formes larvaires traversent la paroi intestinale, la cavité péritonéale, le parenchyme hépatique pour rejoindre les voies biliaires.

Elles lèsent alors les hépatocytes, provoquant des poussées inflammatoires qui s'accompagnent de réactions tissulaires et vasculaires. Des abcès à éosinophiles se constituent, centrés par une zone de nécrose tissulaire, entourée d'une réaction granulomateuse. Un tableau d'hépatite traumatique est alors réalisé.



(1) Lésions hépatiques à la phase d'invasion.



(2) Adénome biliaire dû à *FASCIOLA hepatica*.

Les douves ayant atteint leur maturité sexuelle, se fixent sur la paroi des canaux biliaires, qu'elles " broutent ". Elles se nourrissent de débris cellulaires, épithéliaux, conjonctifs ou musculaires. Les lésions peuvent être très importantes, surtout chez l'animal, entraînant une congestion passive du foie et des épanchements divers. La présence des douves et des débris cellulaires peut provoquer une obstruction, quelquefois complète, des voies biliaires, dont la lumière est déjà réduite par l'hyperplasie des parois, souvent calcifiées.

.. 2) Formes erratiques

Les jeunes douves, égarées dans d'autres organes que le foie, s'y développent, mais leurs oeufs ne peuvent être évacués. Ces formes erratiques surviennent quand la migration larvaire se fait par la circulation générale : les douvules se fixent alors au niveau des poumons (surtout chez l'animal), de la peau (chez l'homme en particulier), et plus rarement des muscles, du cerveau et de divers organes.

C). Par ailleurs
=====

Des germes de surinfection accompagnant les formes larvaires dans leur migration, sont à l'origine d'infections locales : péritonite, hépatite surinfectée ou même septicémie.

L'organisme affaibli par la parasitose est souvent un terrain favorable pour le développement d'infections intercurrentes.

III. D I A G N O S T I C de la F A S C I O L O S E

Les actions du parasite que l'on aurait pu supposer identiques chez l'homme et les animaux, réalisent des tableaux cliniques différents, en relation sans doute avec le degré d'infiltration et les possibilités de l'hôte. Ceci nous conduit à étudier le diagnostic de cette affection chez l'animal , puis chez l'homme.

A. Chez l' Animal

Tous les mammifères, surtout les herbivores, peuvent être atteints. Le tableau clinique est en rapport avec le nombre de métacercaires ingérées et la taille de l'animal.

Nous envisagerons le diagnostic sur le vivant et sur le cadavre.

1. Sur le vivant

=====

Si le diagnostic est aisé dans la forme hépatique grave, il est difficile dans les formes extrahépatiques et latentes.

a - Forme hépatique grave.

Elle survient généralement chez les animaux jeunes, débiles, de petite taille, les femelles en gestation, davantage chez les ovins que chez les bovins. Elle évolue en 3 phases :

1) La phase d'infestation ou de migration

----- : les larves gagnent le foie, puis à travers le parenchyme hépatique, les voies biliaires. Elle dure environ 3 mois, caractérisée essentiellement par une faiblesse musculaire. Des germes intestinaux anaérobies, accompagnant les larves, peuvent déterminer une hépatite nécrosante, rapidement mortelle en 24-48 heures : c'est le "black-disease" des Australiens.

2) La phase d'état

----- débute environ 3 mois après, marquée par une anémie importante sans fièvre, ni anorexie. Des oedèmes s'installent, discrets, avec une localisation élective au niveau des paupières réalisant " l'oeil gras ".

3) Cinq mois après, la maladie entre dans la phase terminale

caractérisée par :

- soit une généralisation des oedèmes, donnant l'aspect en "boule" ou en "bouteille", quand l'animal baisse la tête
- soit une anorexie accompagnée d'une soif intense et de diarrhée provoquant un amaigrissement extrême, d'où le nom de " cachexie aqueuse".

4) Evolution

----- Si elle est favorable, l'état général de l'animal s'améliore : résorption des oedèmes, reprise de l'appétit et du poids, mais il reste en deçà de son poids normal.

Si elle est défavorable, la mort peut survenir par épuisement ou infection intercurrente.

Elle est mal tolérée chez les petits animaux. Chez les Léporidés sauvages, par exemple son évolution est longue (37 mois au minimum) : une à deux douves déterminent la mort de l'animal infesté (9).

Le pronostic de cette affection reste grave tant sur le plan vital que sur le plan économique.

b - Formes de diagnostic difficile

C'est celui des formes latentes :

... hépatiques au début, révélées par l'examen systématique.

... pulmonaires, soupçonnées quelquefois par le rejet de mucus, à la faveur de la rupture d'une bronchiole proche des douves enkystées.

Ce diagnostic le plus souvent n'est effectué qu'à l'examen des animaux abattus.

2. Sur le cadavre

=====

- a) - Dans la forme hépatique au début de l'affection, le foie est hypertrophié, "pourri", friable; à la période d'état on peut voir les lésions qui seraient caractéristiques de la distomatose : zone nécrotique entourée d'un granulome, de grandes douves adultes dans les canaux biliaires ; on peut mettre en évidence l'autoagglutination des hématies : du sang mis dans une assiette réalise un piqueté rouge (c'est le "signe de l'assiette"). Plus tard à la section du foie, celui-ci "crisse sous le couteau" au niveau des canaux biliaires calcifiés qui laissent échapper la "larme biliaire" contenant de grandes douves.
- b) - La forme pulmonaire est due à une localisation erratique de la douve, signalée surtout chez les bovins à partir de 4 ans (29). Certains auteurs l'ont notée chez "le mouton , le buffle et le dromadaire" (RAILLET 1895). Est-elle due à une moins bonne adaptation du parasite qui s'égare , ou sans doute à une meilleure défense hépatique ? Il est intéressant de noter que ces localisations extra-hépatiques sont relativement plus fréquentes chez l'homme ; mais les a-t-on cherchées de manière systématique chez l'animal ? Les nodules distomiens , constitués par les oeufs, siègent au niveau des lobes inférieurs droits de préférence ; ils sont généralement en grand nombre.

B. Chez l' H O M M E

Les difficultés diagnostiques sont liées au polymorphisme des signes cliniques, qui incitent à la mise en route d'examen biologiques, seuls capables d'apporter la preuve de l'affection .

Nous envisagerons les éléments de diagnostic permettant de poser :

... un diagnostic de présomption
et ... un diagnostic de certitude.

- . L'amaigrissement inconstant, peut être très important.
- . L'anorexie peu fréquente.

- 2 - Signes hépatiques

- . L'hépatomégalie est fréquente, rarement douloureuse, quelquefois sensible, avec parfois un tableau de gros foie "en accordéon" (64).
- . Cependant, des hépatalgies intenses ont été notées, du type douleur "en bretelle", ne cédant pas au traitement symptomatique.
- . Le tableau clinique peut évoquer une cholécystite, ou une lithiase, et plus rarement : une cirrhose, un abcès, un cancer du foie ou des voies biliaires.

- 3 - Signes digestifs et abdominaux

- . On peut se trouver devant une diarrhée quelquefois glaireuse, évoquant une amœbose (dont il faut se méfier, car elle peut être associée ou retrouvée dans les antécédents ; elle est alors souvent accusée d'être à l'origine de tous les maux du malade ! !).
- . A l'inverse une constipation, des nausées, ou un ballonnement abdominal peuvent simuler une affection gastrique ou intestinale.
- . Des formes de type appendiculaire ou péritonéal , dues à des localisations erratiques ou à des germes d'accompagnement, conduisant à l'intervention, ont été rapportées.

- 4 - Algies variées

Elles peuvent être épigastriques, colitiques. Il a même été rapporté une douleur xyphoïdienne isolée, ayant provoqué une èxérèse chirurgicale, après laquelle le malade souffrait encore de son "fantôme xyphoïdien !" (19).

- 5 - Des manifestations allergiques

A prédominance cutanée, pulmonaire, de type Loefflër, des arthralgies; des céphalées ont été décrites. SALVAGNAC rapporte une association de distomatose et d'asthme grave ayant fait longtemps errer le diagnostic (90). L'origine d'une myocardite, ayant évolué en même temps qu'un cas

reconnu de fasciolose, a été rapportée à une sensibilisation allergique de l'individu par sa parasitose (5)

- 6 - Des adénopathies, des splénomégalies ont été signalées

- 7 - Des localisations extrahépatiques

Dues à des "erreurs directionnelles" des douves sont relativement fréquentes et le diagnostic provoque généralement des surprises. Parmi elles citons : les localisations sous-cutanées : souvent rencontrées, péritonéales, musculaires, urinaires, et même un cas au niveau du cristallin (75).

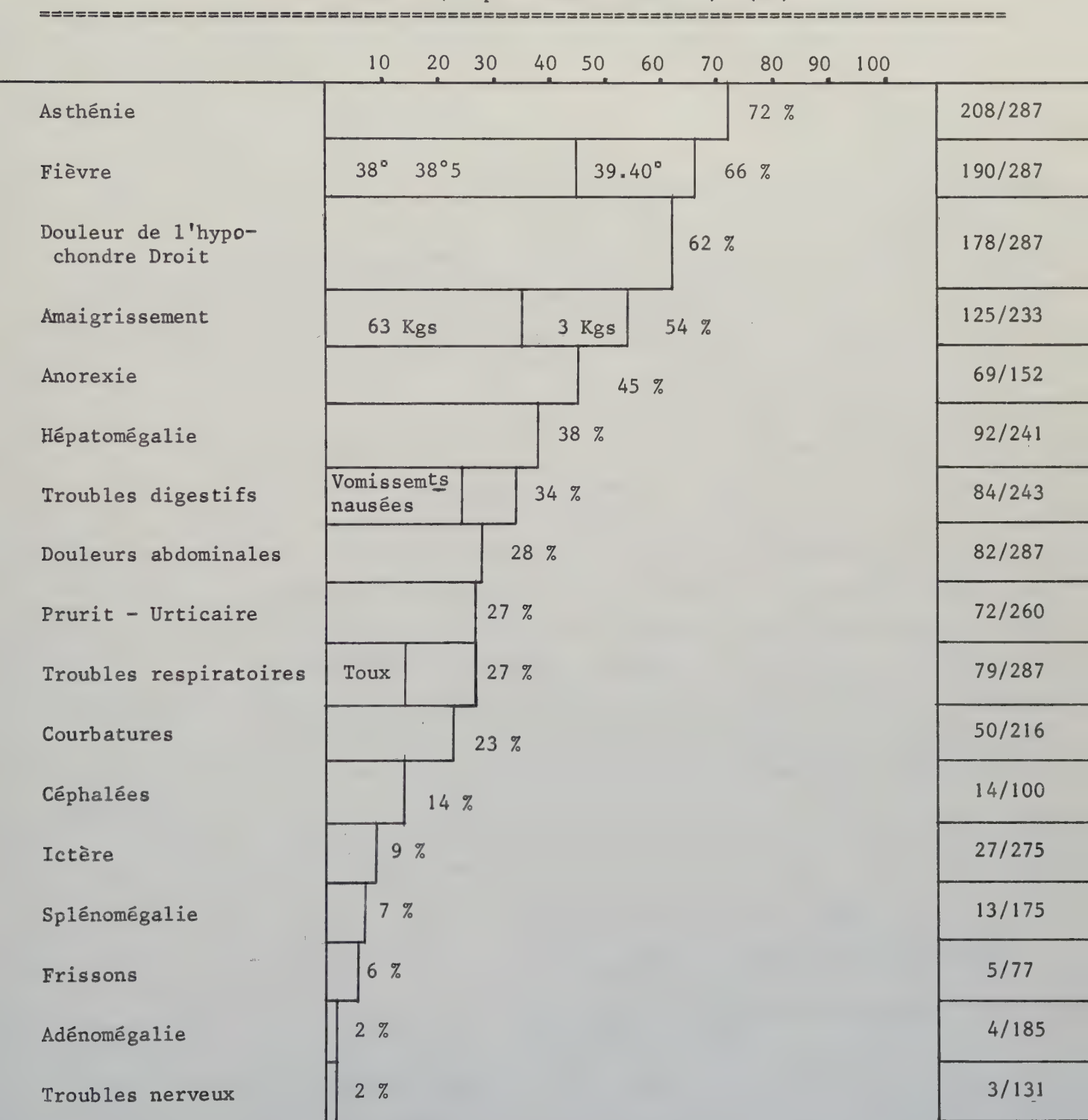
Notons que le Halzoun n'est pas une véritable distomatose, mais une pharyngite plus ou moins grave, rencontrée chez les consommateurs de foie. Provoqué par des douves immatures ingérées en consommant un foie cru et fixées en grand nombre sur la muqueuse pharyngée, le halzoun peut être quelquefois mortel (103).

- 8 - On peut être quelquefois amené à poser un diagnostic tardif : le parasite restant dans les voies biliaires très longtemps (10 ans et plus) est à l'origine de lésions irréversibles qui assombrissent le pronostic. Ce peut être une cirrhose, des adénomes biliaires, des réactions prolifératives. La transformation maligne a été évoquée par analogie avec la distomatose à *CLONORCHIS sinensis*, mais sans preuves formelles.

Le diagnostic étiologique est alors difficile à poser, en l'absence d'antécédents connus de distomatose.

Ci-joint un tableau des pourcentages des différents symptômes cliniques rencontrés au cours de la distomatose, d'après CHAMPETIER (25). A ce tableau, ajoutons que MALENFANT a trouvé sur 45 cas 50% de formes sous-cutanées, et 30% de signes rhumatismaux (75).

POURCENTAGE des DIFFERENTS SYMPTOMES CLINIQUES rencontrés au cours de la
DISTOMATOSE (d'après CHAMPETIER...) (25)



B./ Examens BIOLOGIQUES

Devant ces signes cliniques, spécifiques, on fera une NGFS, et s'il existe des signes digestifs, un bilan hépatique.

1. La N G F S

=====

Cet examen de pratique courante, quelquefois systématique lors d'une enquête épidémiologique ou d'un bilan général peut s'avérer très important. Il peut montrer une hyperéosinophilie considérable, irréductible (non influencée par l'injection d' A C T H). Mais elle n'est pas pathognomonique de la fasciolose et son absence ne suffit pas pour en écarter le diagnostic.

Elle évolue spontanément dans le temps, décrivant la courbe en " coup d'archet de LAVIER " : après un temps de latence allant de 6 jours à 3 semaines, elle augmente très rapidement, pendant la phase de contact tissulaire, atteignant un maximum (60 à 80% parfois) vers le 3°-4° mois, puis décroît, à la phase de parasitisme biliaire, d'abord rapidement, puis lentement, et se stabilise au niveau du taux normal. Selon l'époque où on pratique l'examen du sang périphérique, le nombre des éosinophiles peut être modérément ou considérablement augmenté. Notons que dans les pays tempérés, la fasciolose peut être évoquée devant une élévation du taux des éosinophiles ; une N G F S faite vers le 3° ou 4° mois de l'infestation est très évocatrice de cette infestation.

Cette courbe classique n'est pas toujours retrouvée. La teneur en éosinophiles dépend de divers facteurs :

- sensibilité propre de l'hôte;
- rôle du couple hypophysosurrénalien dans l'éosinophilie ;
- incidence de facteurs pathologiques, infectieux ou thérapeutiques.

Ainsi, DURIEZ, MORAS et GINESTE rapportent un cas où il est apparu, quelques semaines après le traitement, une éosinophilie secondaire peu marquée, évoluant selon l'allure générale de la courbe de LAVIER, mais " à

retardement et déclenchée, semble-t-il, par la thérapeutique" (44). Ils n'avaient pas noté à l'arrivée du malade l'hyperéosinophilie, (l'examen des selles positif, montrait que le malade était à la phase de parasitisme biliaire). Notons ici la discordance entre la phase d'invasion cliniquement latente (pendant laquelle on aurait pu observer une hyperéosinophilie conforme à la courbe de LAVIER), et la phase de parasitisme biliaire marquée par une symptomatologie bruyante et une hyperéosinophilie modérée apparue alors que le malade était considéré comme guéri.

De plus, alors que le taux des éosinophiles du sang est encore normal, il est déjà augmenté au niveau de la moelle, et l'hépatogramme montre une hyperéosinophilie locale indépendante de celle du sang périphérique.

On note parfois une hyperleucocytose et une très légère anémie sans valeur diagnostique.

2. Le Bilan hépatique

=====

- a - Des troubles de la labilité plasmatique, avec très souvent une hyperalpha2-globulinémie, quelquefois une hypercholestérolémie, une augmentation des transaminases objectivent l'atteinte hépatique et ont un intérêt plus pronostic que diagnostic.
- b - Eventuellement une ponction biopsie du foie montre : des hépatocytes normaux ou subissant un processus de cytolyse ; une richesse en éosinophiles ; des foyers de nécrose formant des nodules inflammatoires, avec des infiltrats de polynucléaires, surtout éosinophiles, des cristaux de Charcot-Leyden, et des fibres collagènes. C'est une zone réactionnelle de "Cellules épithélioïdes, allongées à disposition palissadique, accompagnées çà et là de cellules de type Langhans ou de cellules à corps étrangers" (60).

A un stade avancé de la maladie, on pourra voir :

- . une fibrose de cicatrisation ,
- . plus rarement une sclérose péricanaliculaire avec cirrhose
- . des lésions d'angiocholite,
- . exceptionnellement des adénomes de type cirrhotique,

. et encore moins une dégénérescence épithéliomateuse.

Mais, la ponction biopsie faite sans repère peut ne pas intéresser une région atteinte du parenchyme et n'apporter ainsi aucun renseignement utile.

c - D'autres examens pratiqués plus rarement : la scintigraphie à l'or radioactif ou au technetium , et la splénoportographie, pourraient montrer des lacunes fonctionnelles et permettraient de faire un diagnostic topographique des lésions (99) , sans préjuger de l'étiologie. Il apparaît d'ailleurs que la scintigraphie ne peut donner aucun renseignement valable quant à la topographie des douves et à leur nombre. Elle se justifierait, à notre avis, à une époque éloignée de la phase d'état afin de permettre un bilan des lésions résiduelles.

La cholangiographie, quelquefois complétée par la radio-manométrie ont souvent conduit à l'intervention, ce qui a permis de voir la ou les douves adultes à l'ouverture des voies biliaires (2, 46).

3. Accessoirement la radiographie pulmonaire peut être normale ou montrer des infiltrats de type Loefflër, un épanchement pleural discret surtout à la base droite, une opacité ou des anomalies non systématisées.

C./ Réactions SEROLOGIQUES et IMMUNOLOGIQUES

Ce sont : les réactions de fixation du complément

: l'immunodiffusion et immunoélectrophorèse

: l'immunofluorescence

: l'intradermoréaction à l'antigène distomien.

.. 1) Les Réactions de fixation du complément ou FC' :
=====

Elles sont de 2 types :

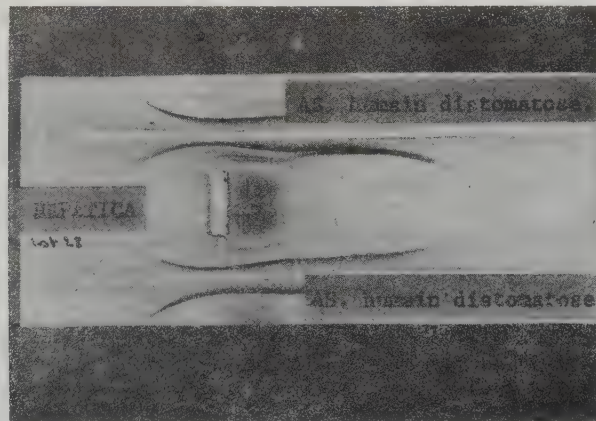
- hémolytique, positive à des titres atteignant parfois le 1/128.
- conglutinant, encore plus sensible, se positive dès la 3^e semaine de l'infestation à des titres plus élevés (1/1024).

Elles donnent des renseignements à la fois qualitatifs et quantitatifs. Les réactions quantitatives sont indispensables pour suivre l'évolution de la maladie.

Le taux des anticorps est maximum entre le 3^e et le 7^e mois, puis décroît lentement.

Ces réactions sont spécifiques et reproductibles à condition d'utiliser un antigène soigneusement délipidé.

.. 2) L'immunodiffusion en milieu gélifié selon la technique d'OUTCHERLONY et rendue plus fine encore par l'immunoélectrophorèse mise au point par CAPRON et coll., matérialisent les anticorps précipitants sous l'aspect d' "arcs spécifiques" .



La réaction est considérée comme positive s'il y a au moins 4 arcs, ou tout au moins l'arc 2, qui à lui seul permet de porter un diagnostic de présomption. La fraction 2, douée en effet d'un très fort pouvoir antigénique, apparaît la première, dès la fin de la 2^e semaine (15). Le diagnostic pourra être d'autant plus précoce que l'infestation est plus intense. Notons que si le parasitisme est peu important, la

la F. C' semble plus sensible que l'immunodiffusion (24).

Ces examens sont spécifiques, si la cause d'erreur due à la protéine C aspécifique, soluble dans le citrate sodique à 5%, est éliminée. C'est une méthode excellente de diagnostic mais comme toute méthode sérologique, elle a ses limites.

.. 3) La technique d' immunofluorescence permet de révéler le complexe antigène-anticorps rendus fluorescents par l'isocyanate de fluorescène. Spécifique, sensible, d'exécution facile, mais onéreuse par le matériel qu'elle nécessite, elle est appelée à être une technique d'avenir (10).

.. 4) L' Intradermoréaction à l'antigène distomien délipidé mise au point par PAUTRIZEL, permet de mettre en évidence des anticorps circulants du type Ig A . Au niveau de l'omoplate, on injecte 1/20 ml d'antigène et à un autre endroit de la peau, la même quantité d'eau physiologique merthiolatée ayant servi de solvant à l'antigène, à titre de témoin. La réaction est positive si dans un intervalle de 15 Minutes apparaît un placard ortié, dont la surface doit être au moins égale à 1 cm² chez la femme et 1,3 cm² chez l'homme.

La réponse n'est pas en relation avec l'intensité de la production des anticorps (86). Selon PAUTRIZEL, elle est positive dès le 2ème mois de l'infestation ; elle se négative très lentement, permettant un diagnostic tardif ou rétrospectif des formes cliniquement latentes.

Quant à nous, notre expérience limitée nous a permis de constater

- que l'I.D. pratiquée n'était jamais positive avant le 9ème mois.

Nous n'avons pas eu l'occasion de la pratiquer à des sujets en phase d'infestation tardive.

Par contre, nous pouvons affirmer la spécificité réelle de l'antigène de PAUTRIZEL, car nous n'avons jamais obtenu de réactions

positives chez les sujets indemnes de fasciolose. Les fausses réactions positives observées ne sont dues qu'à la répétition du test, qui sensibilise le sujet même indemne de distomatose. Rappelons que des I.D. répétées ont provoqué, dans certains cas, un choc anaphylactique très intense, voire même dangereux. Mais une récente expérience, effectuée par le Dr GIRAUDET de Cholet, a permis de montrer que l'antigène en provenance de l'Institut Pasteur avait donné, chez des malades coprologiquement confirmés, des réponses négatives, alors que les antigènes hydatique et bilharzien avaient provoqué des réactions positives.

Une réaction positive avec l'antigène de PAUTRIZEL est un bon argument en faveur du diagnostic de fasciolose.

L'intérêt de ces réactions sérologiques et immunologiques réside dans la possibilité d'établir un diagnostic de présomption d'une fasciolose, car le seul élément permettant d'affirmer l'infestation, c'est-à-dire la mise en évidence du parasite, apparaît tardivement.

2. - DIAGNOSTIC DE CERTITUDE =====

En dehors des découvertes fortuites de Grandes Douves lors d'interventions, il est basé sur la mise en évidence des oeufs de *FASCIOLA hepatica*, réalisée au niveau de la bile et des selles.

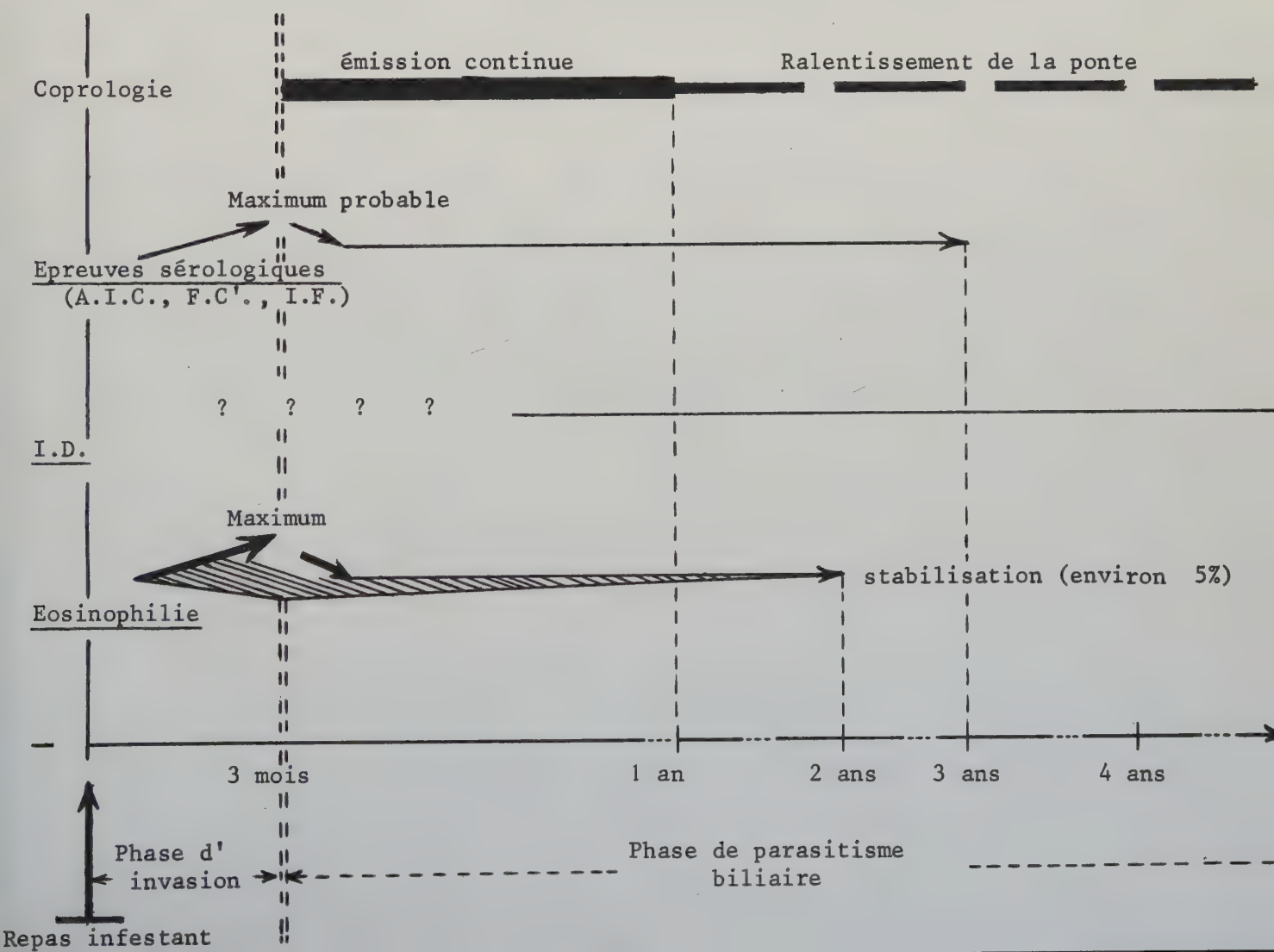
- Après épreuve de METZER-LYON, on étudie le liquide recueilli par tubage duodénal.
- l'examen des selles est pratiqué, après enrichissement par la méthode de JANECKSO et URBANYI, bien supérieure à celle de TELEMANN-RIVAS, et celle de Van SOMEREN (modifiée par GREGOIRE) (27, 43), chez un sujet qui n'a pas consommé de foie depuis environ 4 jours, pour éliminer toute cause d'erreur. Pendant la période d'invasion hépatique, les examens de selles et le tubage duodénal seront toujours négatifs. Les oeufs de *FASCIOLA hepatica* étant peu nombreux, il convient de répéter quotidiennement les examens. Correctement effectué

s'il se révèle constamment négatif, l'examen coprologique ne permet pas de rejeter le diagnostic. En effet, les oeufs n'apparaissent qu'à la phase de parasitisme biliaire, quand les douves adultes sont parvenues à maturité sexuelle.

Au total, au début de l'infestation, une hyperéosinophilie fera soupçonner une distomatose, qui sera précisée par les examens immunologiques. Après 3 à 4 mois, les oeufs apparaissent dans les selles et la bile, apportant la preuve formelle de l'infestation. La clinique n'a d'intérêt que dans la mesure où elle fournit l'occasion de pratiquer les examens biologiques.

On pourrait, dans l'état actuel de nos connaissances, schématiser les différents examens nécessaires au diagnostic de la façon suivante :

SCHEMATISATION des EXAMENS BIOLOGIQUES



Mais la précocité du diagnostic, est toujours souhaitable, car elle permet une thérapeutique plus efficace. Dans certains cas, l'anamnèse, ou une enquête épidémiologique, inciteront à pratiquer des examens biologiques avant l'apparition des signes cliniques.

IV - EPIDEMIOLOGIE et PROPHYLAXIE

Affection cosmopolite, elle semble s'étendre d'année en année, et nous assistons actuellement en FRANCE à une véritable explosion de cette anthroponose.

Nous allons passer très rapidement en revue les facteurs intervenant dans la dissémination de cette parasitose et exposer ses caractères épidémiologiques. Leur connaissance nous permettra de poser les bases de la prophylaxie.

A. EPIDEMIOLOGIE

=====

I. FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES

Nous envisagerons :

- les facteurs déterminants, immuables
- les facteurs favorisants.

- a/ Facteurs DETERMINANTS

=====

Ils sont en rapport avec le cycle épidémiologique de la douve et la transmission de l'infestation.

1) Il ressort du cycle biologique de *FASCIOLA hepatica* que certaines conditions sont nécessaires à son accomplissement :

.. L'obligation absolue pour la miracidium de rencontrer la limnée en milieu aquatique.

- .. La nécessité pour les cercaires libérées de s'enkyster sur un support, le plus souvent végétal.
- .. L'absorption par un hôte définitif de métacercaires.

Si un de ces éléments vient à manquer le cycle est rompu.

2) La transmission n'est jamais directe : seules les métacercaires peuvent la réaliser, et pour cela doivent être ingérées lors d'un "repas infestant". Il faut entendre par ce terme non seulement la consommation de végétaux contaminés, mais aussi - et plus rarement - d'herbes machonnées lors d'une promenade champêtre. Des infestations par manipulations de végétaux contaminés ont été signalées, mais sont peu probables : les individus se contamineraient en portant à la bouche leurs mains sur lesquelles se trouveraient des métacercaires, ou en disséminant celles-ci sur des aliments. Seuls quelques rares kystes pénètrent dans l'organisme réalisant ainsi une pauci-infestation (97)

Les végétaux jouent un rôle déterminant dans cette transmission, en servant de support aux métacercaires. Chez l'homme le cresson sauvage est le plus souvent incriminé, ainsi que la mâche, le pissenlit, le cresson cultivé dans des ruisseaux traversant des pâturages infestés. Ceci est bien démontré par l'exemple suivant : dans les Landes, il y a une nette dissociation entre la fasciolose animale et humaine : le bétail s'accommodant fort bien de marécages où pullulent les limnées, s'infeste, alors que l'homme n'est pas atteint en raison de l'absence de végétal alimentaire (8).

- b/ Facteurs FAVORISANTS =====

Ils sont de plusieurs ordres.

1) Facteurs écologiques

... De nombreux auteurs ont signalé l'importance de l'infestation lors des années pluvieuses. En Uruguay, 31 cas humains sont survenus après une inondation de vastes zones infestées par des eaux de ruissellement (1). Moins spectaculaire, mais aussi im-

portant est le rôle de l'humidité atmosphérique.

... La température conditionne le développement des formes larvaires, elle est optima vers 20°-25°. Cependant KOTELNIKOV signale que des oeufs ont survécu, mais en plein air, à des températures de - 10° C. , pouvant après l'hiver continuer leur développement (68)

Ces deux facteurs sont réunis au printemps et à l'automne dans les pays tempérés.

... BEDNARZ (1960) étudiant *LIMNEA truncatula* note qu'elle ne se rencontre jamais en terrain acide (tourbières, collections d'eau en forêt) (12). Sur ces terrains, la fasciolose ne devrait pas exister. Rappelons que les moutons des "prés salés" sont indemnes de cette maladie. De plus les caractères du sol conditionnent la végétation ; l'étude approfondie des facteurs pédologiques pourrait apporter des données intéressantes sur l'extension et la répartition de cette infestation.

2) Facteur animal

... Les *LIMNEA truncatula* vivent groupées dans de petites mares, étangs et surtout dans les excavations creusées par le piétinement du bétail " littéralement sous le sabot des vaches " (14). Beaucoup d'auteurs insistent sur le fait que seul ce mollusque interviendrait dans le cycle de *FASCIOLA hepatica* ; pour d'autres la douve présente des possibilités d'adaptation à d'autres Gastéropodes. En Sibérie , VUJIC a signalé que seul *GALBA truncatula* était infesté, sa présence coïncidant avec des zones de précipitation ; par contre le genre *Radix* existant dans cette même zone n'était pas infesté. (102).

Par contre BOGOMOLOVA a trouvé des miracidia chez *L. stagnalis* - *RADIX peregra* - *GALBA palustris* - *PHYSA fontinalis* - *GALBA truncatula* et *RADIX ovata* ; mais ce n'est que chez *L. truncatula* et les jeunes *RADIX ovata* que se sont formés les cercaires (17).

On pourrait en conclure qu'en l'absence de *L. truncatula* la grande douve peut parasiter divers gastéropodes, sans toutefois

pouvoir, chez la plupart d'entre eux, achever son développement.

... Les Mammifères herbivores, ovins et bovins en particulier, constituent semble-t-il, le plus important réservoir de parasites.

Aux Abattoirs de BORDEAUX, entre 1946 et 1958, BAILLENGER a comparé le nombre de cas de distomatose chez ces animaux ; il apparaît que :

- . le nombre varie selon les années
- . de nombreux bovins sont atteints (1,9 à 6,7 %) par opposition aux ovins (0,3 à 1,1 %).

Dans le Pays Basque par contre, en 1954, 50 % des ovins étaient parasités pour 10 % de bovins (8).

Cette étude ne permet pas de tirer de conclusions , car elle portait sur des cas de distomatose à *FASCIOLA hepatica* et à *DICROCOELIUM dendriticum* , sur des animaux abattus en provenance de régions différentes et non sur le bétail local.

Nous pensons que :

- Le parasitisme est le même chez les ovins et les bovins, l'infestation se fait surtout dans les pâturages inondés ; les métacercaires attirés par la lumière se trouvent à l'extrémité des herbes immergées; les ovins et bovins tondent l'herbe de la même façon. Tout dépend donc du pâturage et du bétail mis en pâture. Cela pourrait expliquer la discordance dans les résultats ci-dessus.

- Dans la fasciolose humaine, les bovins jouent un rôle prédominant :

- (.) les ovins, moins résistants , présentent une symptomatologie clinique plus apparente conduisant à une thérapeutique efficace, évitant ainsi la contamination humaine.
- (.) Les bovins étant plus résistants ne présentent donc souvent qu'une forme latente de la maladie. Ils entretiennent ainsi discrètement l'endémie et constituent le réservoir de parasites le plus important. Leur rôle semble plus favorable dans l'infestation humaine que celui des autres animaux.

Ainsi en 1959, dans les départements de la Dordogne et des Basses-Alpes, malgré la présence de distomatose chez les ovins, aucun cas n'avait encore signalé chez l'homme (97), de même dans les provinces Portugaises de BEJA , PORTALEGRE , CASTEL BLANCO, où il existe une infestation ovine et caprine importante (47).

... Divers auteurs ont signalé d'autres réservoirs de parasite : les animaux domestiques, les animaux de ferme, les léporidés sauvages, les écureuils, les castors, les dromadaires, les chameaux, les lamas, les éléphants, les buffles, les cerfs et antilopes, les kangourous (79,9,103). En laboratoire on a pu infester aussi les souris et les rats.

Les animaux sauvages joueraient aussi un rôle dans la dissémination de cette infestation.

3) la Fasciolose humaine

Elle présente certaines particularités en rapport avec l'épidémiologie, et pose le problème de la recrudescence de la maladie.

. Caractères particuliers

Ils sont en rapport avec les moeurs alimentaires des hommes, dont le régime est omnivore et chez qui l'infestation a un caractère accidentel, dépendant de certains facteurs :

- . l'Habitat : à la campagne, elle due généralement à l'absorption de végétaux contaminés et semble plus répandue que dans les villes
- . les modifications du mode de vie : ainsi , au Maroc, seuls sont atteints les musulmans vivant en contact étroit avec les Européens dont il adoptent les habitudes (75). A CUBA, les Noirs et les pauvres sont moins atteints que les Blancs et les riches : plus près de la nature, auraient-ils appris à s'en méfier?

- . L'âge : l'adulte qui peut tout manger, la femme très friande de salade et moins résistante sont plus souvent atteints que l'enfant (pas d'infestation rapportée avant 4 ans) ; chez lui le repas infestant peut être assez inattendu : par exemple des fruits ramassés au bord de l'eau, qu'il suce.
- . L'assaisonnement aurait une influence : un malade allergique au vinaigre a consommé du cresson sans ce condiment, que ne supporte pas les métacercaires . . . il a été le seul infesté alors que tout le reste de sa famille avait dégusté ce même cresson bien assaisonné ! (50)

. Problème de l'extension de la fasciolose humaine.
.....

“ Au début du siècle, cette parasitose était très peu connue chez l'homme, peut-être en raison du grand nombre de formes latentes, expliquées par 2 hypothèses :

- °° un nombre de métacercaires infestants peu élevé, ne déterminant qu'une infestation inapparente ,
- °° de bons moyens de défense : en effet nous savons que la maladie ne revêt une forme apparente que chez les animaux petits et débiles.

“ Par ailleurs , l'explosion des formes humaines serait en rapport avec :

une infestation accrue
une diminution de la résistance de l'homme
un meilleur dépistage des formes latentes

. Infestation accrue

= la consommation de cresson est plus importante : classique salade des repas complets ! garniture de plat ! aliment de base de certains régimes ! mais surtout le phénomène social du "week-end" ! Les citadins se répandent dans la campagne, les charmes de la nature agissant, ils pique-niquent, ramassent du cresson sauvage, machonnent de l'herbe ...!

- = les déplacements du bétail infesté provoquent la dissémination des oeufs
- = l'élevage des bovins est en extension, car dans l'alimentation quotidienne entrent davantage de : lait, beurre, viande ... qu'ils fournissent. Or nous connaissons leur rôle très important dans l'épidémiologie !

. La diminution de la résistance de l'homme

aux divers agents extérieurs n'est pas prouvée ; mais nous pouvons penser que le parasite, lui, s'adapte mieux à l'homme qu'auparavant.

. Le meilleur dépistage de la maladie

est indéniable : le progrès sans cesse accru des techniques de laboratoire permet le diagnostic ; de plus les Services Sanitaires mieux organisés, et mieux équipés, peuvent procéder à de nombreuses enquêtes systématiques, permettant la découverte de formes latentes méconnues.

II. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES

La fasciolose à *FASCIOLA hepatica* est une maladie

- endémo-épidémique , éclatant par petites bouffées, surtout dans les régions chaudes, humides d'élevage (de bovins en particulier)
- saisonnière, survenant le plus souvent en automne : l'infestation se fait au printemps, saison réunissant les conditions climatiques optima de développement des larves auxquelles s'ajoutent - chez l'homme - un facteur social (c'est le début des vacances !). Elle peut être une maladie de printemps quand l'infestation se fait en automne ; elle serait plus rare en hiver et en été, les conditions climatiques n'étant pas très favorables à l'accomplissement du cycle.

- accidentelle chez l'homme
- familiale ; atteignant tous les convives d'un même repas.

B. PROPHYLAXIE =====

Elle consiste à rompre le cycle biologique. Théoriquement elle serait facile à réaliser : destruction des oeufs, des formes larvaires libres, des métacercaires, des hôtes intermédiaires. Des procédés mécaniques (drainage, hersage) , des antiseptiques, des molluscocides seraient utiles , mais en fait sont peu pratiqués.

Seule l'action sur l'hôte définitif peut limiter l'infestation.

a) - CHEZ LE BETAIL =====

Selon la formule de GUILHON, il faut mettre un "animal sain sur un pâturage sain". Faute d'action sur le pâturage, il faut protéger l'animal

- par l'observation de règles d'hygiène rigoureuses
 - . éviter le surpeuplement des prairies
 - . pratiquer la rotation annuelle des pâturages et l'alternance des espèces
 - . surveiller les eaux
 - . renforcer la résistance des animaux par une alimentation convenable
- par un dépistage des formes latentes, le traitement et l'isolement des animaux malades, et le déparasitage systématique tous les 3 mois

b) - CHEZ L'HOMME =====

La contamination peut être évitée par l'éducation collective et individuelle :

- Education collective : c'est le rôle du Service d'Hygiène d'influencer
----- les masses, par de nombreux moyens mis à notre

disposition actuellement : Journaux - émissions radiophoniques - télévision) Il peut établir des lois, surveiller les cressonnières, et la vente du cresson. En zone endémique, des enquêtes systématiques permettraient de déceler la maladie dès le début de l'infestation.

- Education individuelle : les Auxiliaires médicales doivent rappeler
----- les principes élémentaires d'hygiène, apprendre aux individus à se méfier des produits sauvages de la nature, convaincre les malades de consulter un médecin. Ainsi nous pourrions espérer une régression de cette maladie.

Mais en attendant que des mesures prophylactiques efficaces soient prises, il importe de traiter nos malades et de leur garantir la guérison.

2ème CHAPITRE

THERAPEUTIQUES UTILISEES

et

CRITERES de GUERISON

A titre historique, nous citerons certains produits préconisés il y a fort longtemps, pour nous attacher à l'étude de ceux qui sont actuellement employés, chez l'animal et chez l'homme.

I - THERAPEUTIQUES ANCIENNES DE LA DISTOMATOSE HUMAINE

= Le thymol, l'extrait éthéré de Fougère mâle, certains colorants, les cholagogues (pas assez puissants pour entraîner les douves fixées dans les voies biliaires) , les sels d'étain, auraient permis la guérison de certains malades.

= D'autres thérapeutiques ont été essayées : la Chloroquine (Nivaquine^{*1}), le tétrachloréthylène (Didakène^{*1}), le Novarsénobenzol¹, la Notézine^{1*}, la Pipérazine, les sels d'Antimoine (Anthiomaline^{1*} et Emétique). Ils se sont révélés inefficaces ou toxiques.

= En 1933, MEERSMANN, FREISS et BERGONDI ont employé successivement, chez un même malade, l'Emétique, puis l'Agocholine et le Stovarsol¹ ; ils ne seraient venus à bout de la maladie qu'après 3 cures de Tétrachlorure de Carbone (à raison de 1 ml/jour pendant 5 jours), séparées par 5 jours de repos. Les examens de selles se sont négativés un mois après le début du traitement et sont restés négatifs 3 mois après. Ces auteurs concluent à l'efficacité du Tétrachlorure de Carbone attribuant les crises de coliques hépatiques violentes, survenues lors de la première cure, à l'expulsion du parasite (80). Mais c'est un produit toxique pour le système nerveux : excitant au début, puis narco-

tique, de plus il est ictérigène (93). La chloroquine est souvent employée en association avec d'autres antihelminthiques, elle semblerait, pour certains auteurs, avoir une action sensibilisatrice sur les douves, permettant une action meilleure de l'Emétine (11).

= Mais tous ces produits pratiquement ne sont plus utilisés.

II. THERAPEUTIQUES ACTUELLES

Elles sont différentes chez les animaux et l'homme :

A/ CHEZ L'ANIMAL

(1) Certains produits, qui ne sont plus utilisés dans le traitement de la fasciolose humaine, se sont révélés efficaces chez les animaux. D'autres sont d'emploi plus récent.

- 1/ L'extrait éthéré de Fougère Mâle doit être administré frais, à la
===== dose de 15 cg/Kg de poids environ, mélangé à 5 ou 6 fois son poids d'huile, pendant 5 à 6 jours consécutifs. L'animal doit rester à l'ombre au moins 48 heures après la fin du traitement.

L'action de ce produit est incontestable et rapide ; son emploi reste cependant limité par sa grande toxicité.

- 2/ Le Tétrachlorure de Carbone, dérivé chloré des carbures aliphatiques, est un liquide incolore, insoluble dans l'eau, très soluble dans les graisses. Il est éliminé par les poumons.

= Il est administré :

.. per os, à une dose légèrement inférieure à 1 ml, chez l'animal à jeun depuis 18 heures, et à la diète totale pendant quelques heures après la prise du médicament.

.. en sous-cutanée, à raison de 4 ml, dans un volume égal d'huile de paraffine pour 100 Kg de poids.

= Il amène la disparition des signes cliniques ; son efficacité a été contrôlée par BUHNERT, par l'examen des selles et l'autopsie (21). Les jeunes doutes sont moins sensibles à son action (celles de moins de 5 semaines seraient résistantes), d'où l'obligation d'augmenter les doses.

= Or, il est toxique :

- Injecté en intramusculaire, il provoque :

des lésions tissulaires graves surtout rénales et hépatiques ainsi que des hypocalcémies.

Il a été mélangé à l'extrait éthéré de Fougère mâle (50% environ), mais cette association n'a pas donné de meilleurs résultats que l'emploi du Tétrachlorure de Carbone seul (66).

On a utilisé d'autres dérivés chlorés. Ainsi l'hexachloroéthane, administré à la dose de 20 à 30 cg/kg de poids, pendant 2 à 5 jours consécutifs, dans un excipient aqueux ou huileux, améliore l'animal sans le guérir (45) ; de plus il est toxique.

- 3/ L'hexachlorophène (Bilevon^{*} = G 11) a fait l'objet de nombreuses
===== expérimentations et semble très efficace.

= Il est administré

.. per os ou en sous-cutanée, en suspension aqueuse ou huileuse (paraffine) à la dose de 20 mg/kg environ

= Son action a été étudiée

in vitro , par NYMARK, à la concentration de 0,5 μ /ml, il tue les doutes
----- en 24 heures.

en laboratoire , par ROLINSKI et coll. : chez 20 rats, une dose de 40
----- mg/kg tue tous les implants de *FASCIOLA hepatica* fixés préalablement sous la peau.

FEDERMANN a obtenu 100 % de guérisons de moutons, vérifiées par l'examen nécropsique, avec des doses de 20 mg/kg. Pour ce même auteur, il serait plus efficace per os, en effet une dose de 15 mg/kg ayant guéri 89 % des moutons atteints de Fasciolose (contrôle coprologique), alors que cette même dose en sous-cutanée n'en aurait guéri que 76,6 %.

= C'est un produit relativement toxique, en effet
FEDERMANN signale :

- en injection sous-cutanée une inflammation locale, disparaissant après 14 heures
- la mort d'1 mouton/15, pour une dose de 40 mg/kg.

= Ce produit est efficace, mais à des doses voisines des doses toxiques, l'administration per os est préférable.

Notons qu'il a été utilisé chez l'homme dans la Distomatose à *CHLONORCHIA sinensis*, où il est efficace mais toxique, (troubles gastro-intestinaux et neurologiques).

- 4/ Le térébenthino-benzol, préconisé par EUSEBY, est efficace, mais
===== onéreux (45).
- 5/ Le 4-cyano-2-iodo-6-nitrophénol a été utilisé par GUILHON (1966),
===== qui a noté la disparition des Trématodes en 4-5 jours (54)
- 6/ L'Hilomid (Mitenyl₂^{*}) est un mélange de 3,4',5 tribromosalicylaniline et de 4',5 dibromo-salicylaniline
===== à parties égales. Poudre cristalline inodore, très stable, il est insoluble dans l'eau et soluble dans le polyéthylène glycol.

= Il est absorbé par l'intestin et passe dans le foie et les reins. Il est éliminé surtout dans les fèces et la bile, partiellement dans les urines.

= Il est administré, sous forme d'une suspension aqueuse à 5%, per os, tous les mois surtout en août et mars aux doses suivantes

- pour les ovins, 30-60 mg de poudre par kilogramme de poids, selon le degré d'infestation, et l'état de l'animal.
- pour les bovins, 30mg/kg, 2 fois à 12-24 heures, maximum, d'intervall

= C'est un produit efficace , tant sur les douves adult qu'immaturess (28). Il tue les formes adultes en 30 minutes à 3 heures.

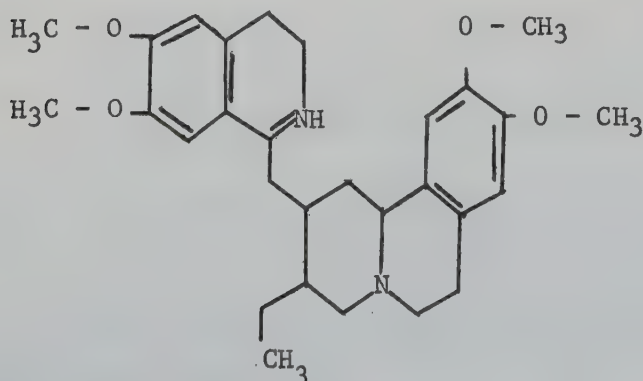
= Sa tolérance est bonne pour tous les animaux, surtout quand les réservoirs digestifs sont pleins. Il devient toxique pour des doses de 120-150 mg/kg. (18).

(2) Quel que soit le médicament employé, le parasite tué, il faut " remonter" l'animal par un traitement symptomatique et une bonne hygiène.

B/ CHEZ L'HOMME

- 1/ L'Éméline

===== C'est un alcaloïde, extrait d'une Rubiacée : *CEPHAELIS ipecahuana*. Elle a été utilisée sous forme de Chlorhydrate, dès le début du siècle (1912), dans le traitement de l'amoebose, puis dans la distomatose. On lui préfère actuellement un dérivé de synthèse : la 2,3,déhydroémétine hydrochloride isomère II, (Déhydroémétine "Roche"^{*}) , dont voici la formule :



C'est une poudre blanche soluble dans l'eau

= Elle est administrée en sous-cutanée profonde, en injection lente, quelquefois en Intramusculaire ou en Intraveineuse, à une dose :

- totale, pour le chlorhydrate, inférieure ou égale à 1 cg/kg de poids, en une cure de 10 jours au maximum
- quotidienne pour le Déhydroémétine* de 1 mg/kg de poids

Si plusieurs cures sont nécessaires, elles doivent être séparées par un intervalle de repos de :

- 30 à 45 jours, pour le chlorhydrate d'Emétine
- 15 jours , pour le Déhydroémétine.*

= L'Emétine est surtout connue comme amoebicide tissulaire, actif sur les formes non enkystées, au niveau de tous les tissus, en particulier du foie. Elle est active sur les jeunes douves. En 1927, BENGALA, BACIGALUPO et VELASCO SUAREZ, puis en 1932, KOURI, BASNUEVO et ARENAS (69), ont traité avec succès la distomatose, obtenant la guérison plus rapidement et à des doses moins élevées que dans l'amoebiose.

= Leur emploi est dangereux, car leur élimination est lente, surtout en ce qui concerne le chlorhydrate d'Emétine. Ceci entraîne l'accumulation de cette substance , qui est très toxique d'où des accidents :

- .. locaux : l'injection douloureuse entraîne une irritation locale
- .. généraux ; en rapport avec l'accumulation, ce sont des troubles :
 - : gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements
 - : rénaux : albuminurie, oligurie ;
 - : musculaires : myalgies, syndromes myopathiques ;
 - : cardiovasculaires : tachycardie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus cardiovasculaire, précordialgies, et altération de l'ECG signant précocement l'atteinte du myocarde (inversion de l'onde T et allongement de PR)
 - : neurologiques : sciatique, polynévrite, paralysie des muscles de la nuque (réalisant la "tête ballante").

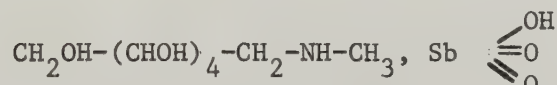
Ce produit est contre-indiqué chez les cardiaques, les débiles, les enfants en bas-âge.

La Déhydroémétine est moins toxique (6 fois moins), ne donnant que des troubles digestifs et des altérations réversibles de l'ECG.

Le traitement éméтинien doit être fait en milieu hospitalier : il nécessite une surveillance stricte , à la recherche des signes d'imprégnation. Pour éviter ces accidents, on lui associe :

la strychnine
la Vitamine B₁
un tonicardiaque

- 2/ Le Glucantime^{*}
===== C'est un sel d'antimoine : l'antimoniade de
N méthyl glucamine (2168 RP) de formule :



C'est une poudre blanche, inodore, insoluble dans les solvants organiques, soluble dans l'eau avec laquelle elle donne une solution stable et pratiquement neutre.

= Il est administré :

- en intramusculaire profonde, de préférence à la voie intraveineuse plus efficace, mais plus toxique ;
- à la dose de 0,10 g/kg de poids, par jour et en une fois (pour la 1ère et la 2ème injection on administre la moitié de la dose) ;
- les cures sont de 12 à 15 jours, séparées par un intervalle de repos de 2 semaines.

= Connue pour son activité dans les leishmanioses cutanées et viscérales, il a été utilisé plus récemment (1949) dans la distomatose. Il se fixe au niveau du foie, des reins, de la rate. Il est éliminé très rapidement et en majeure partie par le rein (disparaît totalement des urines en 48 heures), une petite partie étant évacuée par les fèces.

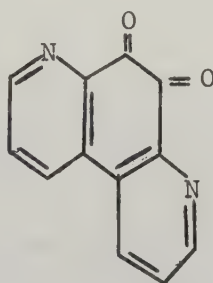
= C'est un des antimoniés le moins toxique, mais il reste cependant dangereux : il agit sur le système nerveux provoquant des troubles

bles du rythme cardiorespiratoire, avec le risque de collapsus cardiovasculaire, voire même de mort subite en cas d'intoxication aiguë ou d'une très grande sensibilité du malade ; il se fixe sur le Rein et le Foie, étant à l'origine d'albuminurie et oligurie transitoires, d'ictère pouvant évoluer en ictère grave.

D'où la nécessité de l'associer à des extraits hépatiques et des vitamines C et PP.

- 3/ L'Entobex^{*}
===== 4

C'est la 4-7 phénanthroline, 5-6 quinone (II 925c), dont la formule est la suivante :



= Il est administré

- per os, à la dose de 50 à 100 mg, 2 à 3 fois par jour pendant 5 à 10 jours
- on peut faire plusieurs cures, séparées de 8 à 15 jours.

Commu comme amoebicide, actif sur les kystes, il a été utilisé en 1959, par COUDERT et GARIN dans le traitement de la fasciolose.

= Il est partiellement réabsorbé par l'intestin, puis éliminé dans l'urine, la bile et les fécès. Sa concentration est plus faible et son élimination plus rapide dans la bile (d'où il disparaît au bout d'une heure), que dans les urines et le tube digestif (70). Il a une action amoebicide indéniable, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, de plus c'est un antibactérien, antifongique (toxique pour *CANDIDA albicans* (7), actif sur certains parasites, permettant à lui seul le traitement d'un polyparasitisme.

= Sa toxicité est relative. Chez la souris, à fortes doses ($\gg$ 300 mg/kg , pendant 21 jours), il provoque une dilatation des tubules et des lésions de l'épithélium rénal (70). Chez le rat, une intoxication aiguë (LD₅₀ = 2,3 g/kg) provoque la mort par diarrhée intense, mais le foie, la rate, le rein et les capsules surrénales ne sont pas lésés (7). Chez l'homme, il peut provoquer des nausées et des vomissements, rarement intenses, disparaissant par l'administration de parasymphatholytiques.

Au total ce produit est bien toléré. Il est préféré à l'Emétine dans le traitement ambulatoire de l'amoebose et de la fasciolose.

- 4/ Les Médications adjuvantes .

===== En dehors des produits étudiés précédemment, ayant une action antiparasitaire indéniable, on a très souvent associé les Corticoïdes et les Antibiotiques à la thérapeutique de certaines formes de fasciolose, bien qu'ils n'aient aucune action sur la douve.

... A/ Les CORTICOIDES

Ils ont été utilisés dans les formes sévères, avec cachexie intense et ascite (57), asthme grave (90), hyperthermie importante et prolongée (93). Administrés aux doses usuelles (50 mg par jour au début, puis 15 mg comme dose d'entretien si nécessaire) ils ont apporté une notable amélioration chez des malades, qui ont pu alors recevoir les antiparasitaires.

JOUBAUD a insisté sur la supériorité de la delta-Cortisone, car elle est plus active : anti-inflammatoire, stimule la cholérèse et la glycogénèse hépatique et de plus antiallergique (62). Elle est moins toxique que les autres corticoïdes, mais néanmoins provoque des effets secondaires (troubles digestifs, hémorragies, perforations digestives, prurit, sueurs ...)

Certains auteurs conseillent une association presque

systematique des Corticoïdes aux antiparasitaires, surtout chez les enfants (100). Cela ne nous paraît pas nécessaire, tout au moins dans les formes habituelles.

... B/ Les ANTIBIOTIQUES

Ils n'ont aucune action sur la fièvre. Leur emploi est indiqué :

- contre les germes d'accompagnement
- dans les poussées d'angiocholite (surtout la Tétracycline)
- comme couverture de la corticothérapie.

III. R E S U L T A T S d e s T H E R A P E U T I Q U E S
U T I L I S E E S E T C R I T E R E S D E G U E R I S O N

Nous avons réuni dans un tableau de nombre de cas considérés comme guéris par les auteurs, et les critères de guérison utilisés. Nous nous efforcerons ainsi de donner une idée générale et des conclusions sur l'efficacité de ces médicaments.

Voir Tableau des Résultats

AUTEURS	MEDICATION	GUERISONS/Nombre de cas traités	% de Guérisons	CRITERES de GUERISON	REMARQUES
I P. et Coll. (69)	- Emétine	1/1	100 %	- Tubage duodéal ⊖	
ERT J. & GARIN (32)	- Entobex avec ou sans Emétine (1 cas Nivaquine)	6/8	75 %	.Eosinophilie de 1 à 4 % .Exam.selles ⊖ .recul de 1 à 4 mois	1 malade avec éosinop. à 10 % mais guérison clinique - selles ⊖ - recul : 1 an
R E. (95)	- Emétine 1 cas + Nivaquine Quinacrine (polyparasitisme)	5/5	100 %	.Eosinophilie 2% à 6% .recul de 18 mois	
AN J. (38)	- Emétine	14/24	58,7 %	.Eosinophilie Norm. .Examens selles ⊖	1 cas arrêt du Traitement mal supporté. Ne peut être considéré comme un échec thérapeutique
NTIN M. & Coll. (48)	- Emétine 2 cas + Entobex (âges extrêmes de la vie)	10/10	100 %	.Tests hépatiques Normaux .Eosin.260 à 12.200/mm ³ .Recul de 15 j. à 5 mois	-le plus souvent pas de preuve parasitologique -1 cas d'imprégnation émétinienne
I J. et DUBOUREAU L.H. (13)	- Emétine	1/1	100 %	.Eosinophilie 13 % . Tests hép. Norm. .recul de 3 mois	
S. (81)	- Emétine + (2 cas) Entobex	3/6	50 %	.Eosinophilie 0-290/mm ³ .Recul de 1 an et +	-2 cas non suivis -3 cas douteux éosinop. 10,5% recul de 5 semaines Trait_ à la 1 ^o phase

ISAUF F. (61)	+ Entobex (presque toujours)	5/8	62,5 %	.Examen de selles, tubage - Recul de 4 mois	-1 cas non suivi
BLANCHARD & Coll. (16)	- Glucantime	1/1	100 %	.Clinique Négative .Selles - .Recul de 9 mois	-2 cures
BROUET G. & Coll. (20)	- Glucantime	0/3	0		-Intoxication
JOUZEL S. (63)	- Emétine	16/19	84,7 %	.Eosino. 4 .Guérison clinique .Recul de 5 mois à 8 ans au moins	-1 cas douteux sans critères de guérison rigoureux
BECQUET R. & Coll. (11)	- { Emétine Entobex Chloroquine }	1/1	100 %	.Eosino. 372/mm ³ .Décroissance progressive en 16 mois	-forme sévère avec lésions neurosensorielles irréversibles (névrite optique antérieure au traitement éméтинien) -Evolution très longue -Examen de selles tous jours négatif -
LEVRAAT M. & Coll. (71)	- Emétine Entobex Antibiotiques	1/1	100 %	.Eosino. 5 % .Radiographie des voies biliaires - .5 mois de recul	-Forme d'ictère par rétention guérie par traitement médical
GIRAUDET J. (51)	- Emétine + Entobex	10/16	68 %	.Eosino. Négative .Selles - plusieurs fois .Réactions sérologiques négatives .recul de 1 an	

Parmi les thérapeutiques actuelles, il semblerait que l'Emétine et l'Entobex^{*} seraient efficaces, mais surtout dans la première phase de la maladie, leur association aurait été satisfaisante ; cependant COUDERT et GARIN notent un cas où l'échec a été complet (32). On pourrait conclure à l'efficacité de ces deux thérapeutiques, si les critères de guérison utilisés par les auteurs avaient été rigoureux. Quels sont-ils ?

- l'amélioration du tableau clinique
- l'exploration hépatique
- l'éosinophilie
- la recherche des anticorps
- la mise en évidence des oeufs.

Quelle est la valeur de ces différents critères ?

1° - L'amélioration du tableau clinique.
.....:

Très souvent, les auteurs ont noté la disparition des signes cliniques ; quelques mois plus tard " le malade va bien " !

= Or nous savons que spontanément, à la période de parasitisme biliaire, il y a une nette amélioration de l'état du malade et que les signes locaux sont inconstants. JOUZEL a observé une guérison clinique, qui s'est maintenue pendant 8 ans (63). Mais le critère nous semble insuffisant : en effet si l'éosinophilie sanguine contrôlée 3 ans après le traitement montrait 490 éléments/mm³, les examens de selles n'ont pas été répétés de façon continue. N'oublions pas, en effet, que la longévité de la douve est très grande (10 ans et plus) et que le malade peut fort bien s'accommoder de sa maladie.

COUDERT et GARIN ont affirmé une guérison basée sur la disparition des signes cliniques après 1 an et demi, et un examen de selles négatif, malgré une éosinophilie à 10 % (32). Avec un recul plus long nous pourrions considérer ce malade comme guéri.

2° - L'exploration hépatique .
.....:

= FROMANTIN et coll. ainsi que BERENI et coll. ont affirmé la guérison de leurs malades en tenant compte de la normalisation des tests de floculation, de l'électrophorèse des protéines, des transaminases (S.G.O.T.et S.G.P.T.). Le plus souvent, ils n'ont pas apporté de preuve parasitologique de l'infestation , ce qui laisse supposer que la plupart de ces malades étaient en phase d'invasion hépatique et ont pu être véritablement guéris par la thérapeutique usuelle (13, 48).

= La perturbation des tests hépatiques est quasi constante, témoin du syndrome inflammatoire, et renseignant sur l'importance des lésions. Pour ces auteurs, leur normalisation est rapide et fidèle, mettant en évidence la restitution du parenchyme hépatique. De plus ces examens sont faciles à pratiquer, ce qui leur a permis dans toutes leurs observations (10 malades) de les répéter, au maximum 5 mois après (32).

= Cependant, il faut savoir qu'il n'y a pas d'insuffisance hépatique biologique vraie chez les malades, les examens n'étant que peu perturbés (51). Ainsi, affirmer qu'il n'y a plus de phénomènes inflammatoires au niveau du parenchyme hépatique, n'est pas affirmer que le malade est guéri de sa fasciolose. La douve adulte, non chassée des voies biliaires, exerce une action locale, dont le retentissement sur les hépatocytes ne pourrait être que tardif.

= Ces examens sont utiles, dans l'immédiat, pour connaître l'état du foie, mais insuffisants pour affirmer une guérison complète.

= Notons qu'il en est de même pour la scintigraphie à l'or radioactif ou le technetium : après traitement les lacunes fonctionnelles disparaissent et le parenchyme régénéré fixe normalement le produit (99).

Nous avons noté dans certaines observations, que la cholangiographie avait permis de contrôler les voies biliaires (71). Mais il nous semble que seul un parasitisme intense pourrait provoquer des lésions radiologiquement visibles.

3° - L'éosinophilie .
.....:

= C'est le test de guérison qui nous a semblé le plus souvent employé. Les auteurs ont considéré leurs malades guéris, pour des taux variant de 0 à 10 % (et quelquefois plus) d'éosinophiles, assez rarement ils ont mentionné le nombre absolu, d'autres ont rapporté des chiffres dits "normaux".

= Spontanément le taux de l'éosinophilie, très élevé vers le 3° - 4° mois de l'infestation, décroît, redevenant normal pour certains auteurs, restant légèrement augmenté pour d'autres. Sous l'effet du traitement, la chute des éosinophiles serait brutale, et la "normalisation" se réaliserait le 7° mois.

= Nous savons de plus que l'éosinophilie est fonction de facteurs variés, indépendamment du parasitisme lui-même. PAUTRIZEL a noté que l'injection intradermique pratiquée avec un antigène correspondant à un individu, au parasite qu'il héberge, peut entraîner une éosinopénie, probablement en rapport avec une réaction de type histaminique et l'intervention du couple hypophysosurrénalien. Elle entraîne d'ailleurs une hyperéosinophilie tardive et élevée (86).

= Ne connaissant donc pas très bien les facteurs agissant dans la variation de l'éosinophilie, nous ne pouvons pas l'accepter, seule, comme critère de guérison.

4° - La recherche des anticorps .
.....:

= Dans les observations que nous avons rapportées, ce test n'a pas été très souvent utilisé ; mais PAUTRIZEL s'est servi de l'Intradermoréaction pour suivre ses malades, et GIRAUDET a pratiqué des R.F.C' et A.I.E. de contrôle 1 an après traitement. Elles se sont révélées positives quand le malade n'était pas guéri (éosinophilie élevée et présence d'oeufs dans les selles), négatives en cas de guérison (51).

= Or, nous savons que l'ID. reste positive même après disparition du parasite de l'organisme, sa répétition sensibilise le malade donnant des réactions faussement positives et dangereuses. Les réactions immunologiques se négativent, même en l'absence de guérison coprologique, au bout de 2 ans environ, et même moins, ainsi qu'a pu le noter GIRAUDET dans une observation.

= Nous ne pouvons pas considérer la disparition des anticorps comme seul test de guérison.

5° - La mise en évidence des oeufs .
.....:

= C'est pour nous le critère le plus valable. Déjà, KOURI avait contrôlé son traitement émétinien par un tubage duodéal.

= Les auteurs ont affirmé la guérison de leurs malades par quelques examens de selles négatifs quelques mois après l'arrêt du traitement. BLANCHARD, COUDERT et BUFFARD, après 9 jours, notaient déjà la disparition des oeufs et une éosinophilie à 5% (16).

= Si la présence des oeufs, convenablement recherchés, témoigne indiscutablement de la présence de douves adultes dans les canaux biliaires et apporte la preuve que le malade n'est pas guéri, leur absence est d'interprétation plus délicate :

... la douve vieillissant, la ponte ne se ralentirait-elle pas au bout de 2 ans environ ?

... le traitement ne provoque-t-il pas un arrêt momentané de la ponte, sans pour cela tuer ni expulser la douve ? Des auteurs ont montré que certains produits agissent au niveau des organes sexuels.

= Nous ne pouvons pas préciser, dans l'état actuel de nos connaissances, combien d'années, pendant lesquelles la recherche des oeufs aurait toujours été négative, sont nécessaires pour affirmer la guérison définitive des malades.

EN CONCLUSION .

.....: Nous pouvons dire que les tests utilisés, pris isolément, sont insuffisants. Il faudrait cependant, dans

l'intérêt du malade, pouvoir affirmer qu'il est guéri. Nous pensons qu'il conviendrait de s'appuyer sur un ensemble d'examens :

- Amélioration de signes cliniques et biologiques ;
 - recherches répétées d'oeufs constamment négatives ;
- et ceci avec un recul assez long (10 ans environ)

Il serait bon de procéder en pratique , peu de temps après le traitement, chaque mois, pendant trois mois

à . une N.G.F.S. ,

. une FC' et A.I.E.

. des examens de selles répétés

et éventuellement à une exploration hépatique plus ou moins complète. Puis, pendant deux ans environ, en effectuant un contrôle sérologique, hématologique et coprologique tous les 6 mois.

Nous avons été amené chez certains de nos malades, devant l'échec des thérapeutiques usuelles, à prescrire un traitement par le BITHIONOL.

Ce sont ces premiers résultats que nous rapporterons dans le prochain chapitre.

3ème CHAPITRE

TRAITEMENT par le B I T H I O N O L

I - LE BITHIONOL

(1) ETUDE PHARMACOLOGIQUE

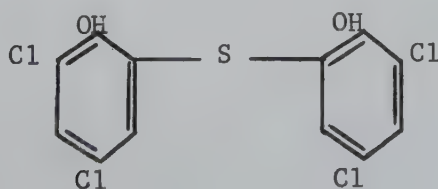
=====

Nous avons été amenés à utiliser le Bithionol dans quelques cas de fasciolose à *FASCIOLA hepatica* résistants aux thérapeutiques habituelles.

- Le 2,2' thiobis(4,6 dichlorophénol) est une poudre cristalline, blanchâtre, d'odeur faiblement aromatique, dont le point de fusion est situé entre 187° et 189°C. Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et l'acétone, il est doué de propriétés bactéricides et fungistatiques, sous la forme de savons et de lotions spécialisés en Amérique sous le nom d' " Actamer ".
- C'est en 1958 que les propriétés antihelminthiques du Bithionol ont été mises en évidence par AWADA et KONDO sur les Cestodes de poulet.

UENO et coll. ont démontré son action sur les douves de foie des bovidés (98), mais c'est à YOKOGAWA que revient le mérite d'avoir utilisé le Bithionol en pathologie humaine, dans le traitement de la Paragonimose humaine (105, 106).

- La formule du produit : $C_{12}H_6Cl_4O_2S$,



laisse prévoir une certaine action toxique . C'est cette étude à laquelle nous allons nous attacher.

a) ETUDE de la TOXICITE AIGUE :
.....

= 3 groupes de 10 souris ont reçu, par sonde, respectivement 500, 794, 1260 mg.

: sur les 10 souris traitées par 500 mg aucun décès ne fut constaté;

: 5 souris sur les 10 traitées par 794 mg sont mortes,

: ainsi que 8 sur celles ayant reçu 1260 mg

La LD₅₀ s.e. mg/kg de poids a donc été fixée à 900 - 95 mg/kg
(méthode de MILLER - TAINTER).

= RICHTER et ACHRAUFSTATTER ont cherché à préciser la tolérance de la drogue par administration per os et intrapéritonéale aux souris : per os, en administrant une dose de 500 mg/kg, ils provoquèrent le décès de 2 souris/5

: par voie intrapéritonéale, ils ont utilisé 3 posologies différentes :

100 mg/kg poids : tous les animaux succombèrent

50 mg/kg poids : 6 souris / 10 sont mortes

40 mg/kg poids : 1 souris / 5 fut tuée

Il ressort de cette expérimentation que la voie orale est bien mieux supportée par l'organisme.

b) ETUDE de la TOXICITE SUBAIGUE :
.....

.- SIX jours par semaine, pendant 3 semaines, des rats reçurent des doses de 25, 40, 63 mg/kg poids. Un lot témoin reçut de la gomme de tragacathe, milieu où était incorporé le Bithionol. Tous les animaux ont été sacrifiés à la fin de la période d'observation :

- : 9 rats succombèrent dans les lots en expérimentation, mais le nombre de décès fut identique dans le lot témoin.
 - : A l'autopsie, aucune modification significative ne fut rapportée dans les viscères examinés.
 - : Des formules sanguines, effectuées tout au long de l'expérimentation, ne montrèrent jamais de modifications hématologiques.
- = Il résulte des études précédentes, que la meilleure voie d'administration est la voie orale , et il importe de ne pas dépasser un certain seuil.
- = Chez tous les animaux autopsiés, aucune lésion organique, macroscopique ou microscopique n'a jamais été décelée. A signaler cependant, de petits foyers de nécrose hépatique ou myocardique décelés chez quelques animaux témoins ou en expérimentation: faut-il incriminer l'excipient auquel a été incorporé le Bithionol : la gomme de tragacathe ?

(2) U T I L I S A T I O N

1°/ - en PATHOLOGIE VETERINAIRE , ce sont les auteurs japonais qui ont utilisé pour la première fois le Bithionol. UENO et coll. ont traité 13 vaches infestées par *FACIOLA hepatica* , suivant le protocole ci-dessous (98) :

. 5 vaches	: 20 mg/kg de poids
. 2 vaches	: 30 mg/kg de poids
. 2 vaches	: 35 mg/kg de poids
. 2 vaches	: 40 mg/kg de poids
. 1 vache	: 50 mg/kg de poids
. 1 vache	: 55 mg/kg de poids

- = Seules les doses supérieures à 30 mg/kg se sont montrées actives sur les douves adultes. Mais une action létale a été produite sur les jeunes formes larvaires à la dose de 55 mg/kg.
- = A noter que toutes les doses supérieures à 35 mg/kg ont provoqué chez les animaux des troubles digestifs : diarrhée.

(.) A la suite des travaux d'UENO , HARADA entreprit une étude expérimentale sur des rats infestés par *PARAGONIMUS ohira* : les animaux ont été divisés en deux groupes, l'un traité par le Bithionol, l'autre par l'Emétine. Les animaux ont été sacrifiés entre le 41° et le 65° jour après l'arrêt du traitement (58).

- = Dans le groupe traité par le Bithionol, HARADA a retrouvé 8,1 %
de vers vivants

alors que celui traité par l'Emétine présentait 36 % de douves
vivantes.

L'étude des trématodes permit de découvrir que l'action du Bithionol a porté essentiellement sur l'utérus, les ovaires et les testicules.

- = HARADA dans sa conclusion précise que les doses, pour être efficaces, sur le plan thérapeutique, doivent être administrées entre le 30° et le 60° jour de l'infestation, le Bithionol n'agissant que sur les formes adultes, avec une localisation élective du produit sur les organes génitaux du ver.

(.) Ben DAWES, ayant eu connaissance des travaux de YOKOGAWA sur la paragonimose humaine et de ceux d'UENO, a voulu étudier sur le plan morphologique l'effet de différents dosages de Bithionol sur *FASCIOLA hepatica* (37).

... 10 jeunes rats ont été infestés, par sonde, avec 5 métacercaires.

Dès l'apparition des oeufs dans les selles, un traitement par 10 mg de Bithionol fut institué :

- Le lot comprenant les rats de A à G a été traité à partir du 131ème jour,

- . le lot A, B, C, D, reçut 10 mg/jour pendant 3 jours, et fut sacrifié le lendemain de la dernière prise
- . le rat E fut traité par 10 mg/jour pendant 4 jours
- . le rat F , pendant 6 jours
- . le rat G , pendant 10 jours } à la même dose
- . le rat H constituait le témoin.
- . les rats I et J ne furent traités que le 243^o jour, pendant 3 jours, par 20 mg/jour et sacrifiés le 246^o jour.

Ben DAWES ne donne aucune indication sur le sort de A.

Les effets du Bithionol ont été les suivants :

- . B,C,D. : l'utérus des douves contenait de nombreux oeufs très peu altérés
- . E , F. : Il y avait une nette diminution du nombre d'oeufs d'apparence normale
- . G. tous les oeufs, peu nombreux, étaient altérés.
- . Outre ces anomalies différentes, suivant la posologie utilisée, tous les rats du lot B à G hébergeaient des douves présentant des anomalies identiques au niveau des testicules et des organes producteurs d'oeufs :
 - La cuticule du ver était vacuolisée, parfois détachée du corps, mais jamais elle n'avait été entamée par un processus de phagocytose.
 - : Par contre les testicules présentaient dans leurs tubules de nombreux corps cytoplasmiques résiduels, P.A.S. positif, avec des spermatozoïdes anormaux ou immatures. Il semble que la malformation des oeufs pourrait être due à la libération défectueuse des matériaux nécessaires à la formation de l'enveloppe ovulaire.
 - : Les ovaires se semblent pas touchés, mais il est à noter une disposition anarchique des cellule vitellines autour d'eux.
- . Les rats I et J, traités par une dose double de Bithionol (20 mg/jour, pendant 3 jours) ne présentaient aucune douve dans leurs conduits biliaires hypertrophiés, remplis par un magma noirâtre, provenant sans doute de la lyse des douves.

- . le rat J , soumis à une surinfection le 211^o jour, par 20 métacercaires, montrait après autopsie : une seule forme larvaire vivante, alors que les autres étaient tuées ou sur le point de mourir.

= Il apparait donc des expériences de Ben DAWES, qu'il y a une localisation initiale élective du produit au niveau des organes génitaux de la douve, avec une action préférentielle sur les testicules, action déterminant un arrêt de la ponte des oeufs et dans un deuxième temps une action lytique du produit provoquant la désintégration de la douve.

(.) GUILHON et GRABER ont étudié les propriétés fasciolocides du Bithionol : ils estiment qu'une dose unique de 30 à 60 mg/kg est insuffisante pour chasser toutes les fascioles des voies biliaires. Ils notent deux effets secondaires du produit : une diarrhée intense et photosensibilisation (55bis).

2°/ - en PATHOLOGIE HUMAINE : YOKOGAWA démontre l'action thérapeutique du Bithionol dans la paragonimose.

(-) Dans un premier travail, l'auteur japonais rapporte 13 cas de paragonimose traités par le Bithionol (106). L'âge des malades étant compris entre 8 et 38 ans.

- . Les adultes reçurent entre 2 et 2,5 g/jour ; un jour sur deux.
- . Les enfants reçurent 40 à 50 mg/jour ; les doses étant absorbées jour passé.

= Le traitement étalé sur 20 jours, amena la sédation des troubles présentés par les malades et la stérilisation des crachats et des selles.

Mais des réactions secondaires furent notées :

- . diarrhée
- . nausées, vomissements

- . douleurs abdominales

- . urticaire

(-) Dans un deuxième travail destiné à confirmer les résultats obtenus, YOKOGAWA apporte des statistiques plus importantes (105)

- . 62 adultes et 18 enfants ont été traités par des doses variant suivant le poids entre 20 et 50 mg/jour, pendant 10 jours ; le produit étant absorbé 3 fois par jour après les repas, à jour passé.

= Les expectorations et les selles ont été contrôlées, tous les jours pendant toute la durée du traitement, puis pendant 6 mois, 3 jours consécutifs chaque mois.

- . Sur 80 malades traités, 78 étaient améliorés cliniquement et parasitologiquement. A noter que les images radiologiques s'améliorent lentement, entre le 1^o et le 3^o mois.

Mais il signale encore des effets secondaires.

32 adultes sur 62 ont présenté au cours du traitement

- . des douleurs abdominales
- . de l'anorexie
- . des nausées
- . des vomissements

3 enfants sur 18 ont présenté une albuminurie passagère et une éruption urticarienne

= YOKOGAWA conclut de cette étude : " C'est le meilleur médicament que nous avons à notre disposition pour lutter contre la paragonimose, tant sur le plan individuel, qu'en thérapeutique de masse ". Il recommande pour éviter les effets secondaires d'administrer le produit à jour passé, et de répartir la dose journalière en 3 prises après chaque repas.

(-) YANG TSE PIAO confirme les résultats de YOKOGAWA, en rapportant une étude effectuée sur 21 malades, traités avec une dose totale de 20 à 30 g pendant 18 jours (102).

= Les oeufs disparurent très rapidement des selles et des expectorations.

Cette action du Bithionol dans la paragonimose a conduit à l'essayer dans la fasciolose à *FASCIOLA hepatica*. Les expérimentations de UENO et GUILHON ayant démontré son efficacité contre *FASCIOLA hepatica*, il apparaissait très séduisant de l'appliquer en pathologie humaine.

(-) YOSHIDA et coll. rapportent l'observation de 3 malades, âgés de 15 et 21 ans, présentant une infestation à *FASCIOLA* sp. (l'espèce n'étant pas déterminée, s'agit-il de *FASCIOLA hepatica*, *F. gigantica* ou de *F. indica*? (107).

. Avec une dose de 50 mg/kg de poids, 1 jour sur 2, pendant 20 jours, le traitement par le Bithionol a amené une guérison clinique et parasitologique chez les 2 malades.

(-) SWIEZAWSKA E. et coll. rapportent également une observation d'un malade atteint de Fasciolose à *FASCIOLA hepatica* depuis 4 ans, et traité sans succès par les thérapeutiques habituelles. Le Bithionol amena la guérison parasitologique du malade : pendant 1 an, tous les contrôles successifs des selles et de la bile ont été négatifs (91).

(-) Aussi, avons-nous été amenés, devant l'échec des thérapeutiques classiques à essayer ce produit chez des malades, dont les examens coprologiques demeuraient positifs.

Ce sont ces résultats que nous allons exposer après un recul d'un an d'observation.

Nous rapporterons les observations très succinctes des malades, en insistant sur les différents examens pratiqués chez eux ; puis nous discuterons des résultats obtenus et essayerons de fixer les conditions d'utilisation du Bithionol, et les limites de ce produit à la lumière de cette modeste expérience.

II -

N O S O B S E R V A T I O N S

Nous rapporterons ici les observations de nos 12 malades. L'évolution de l'éosinophilie, des anticorps (A.I.E. et FC'), des examens de selles est consignée sur les courbes ci-jointes. Nous tenons à remercier Messieurs les Professeurs PERREAU, FRESSINAUD, FRESNEAU, les Docteurs TONON, GIRAUDET et PERY qui ont bien voulu nous confier leurs malades.

OBSERVATION n° 1 - T... Jean

=====

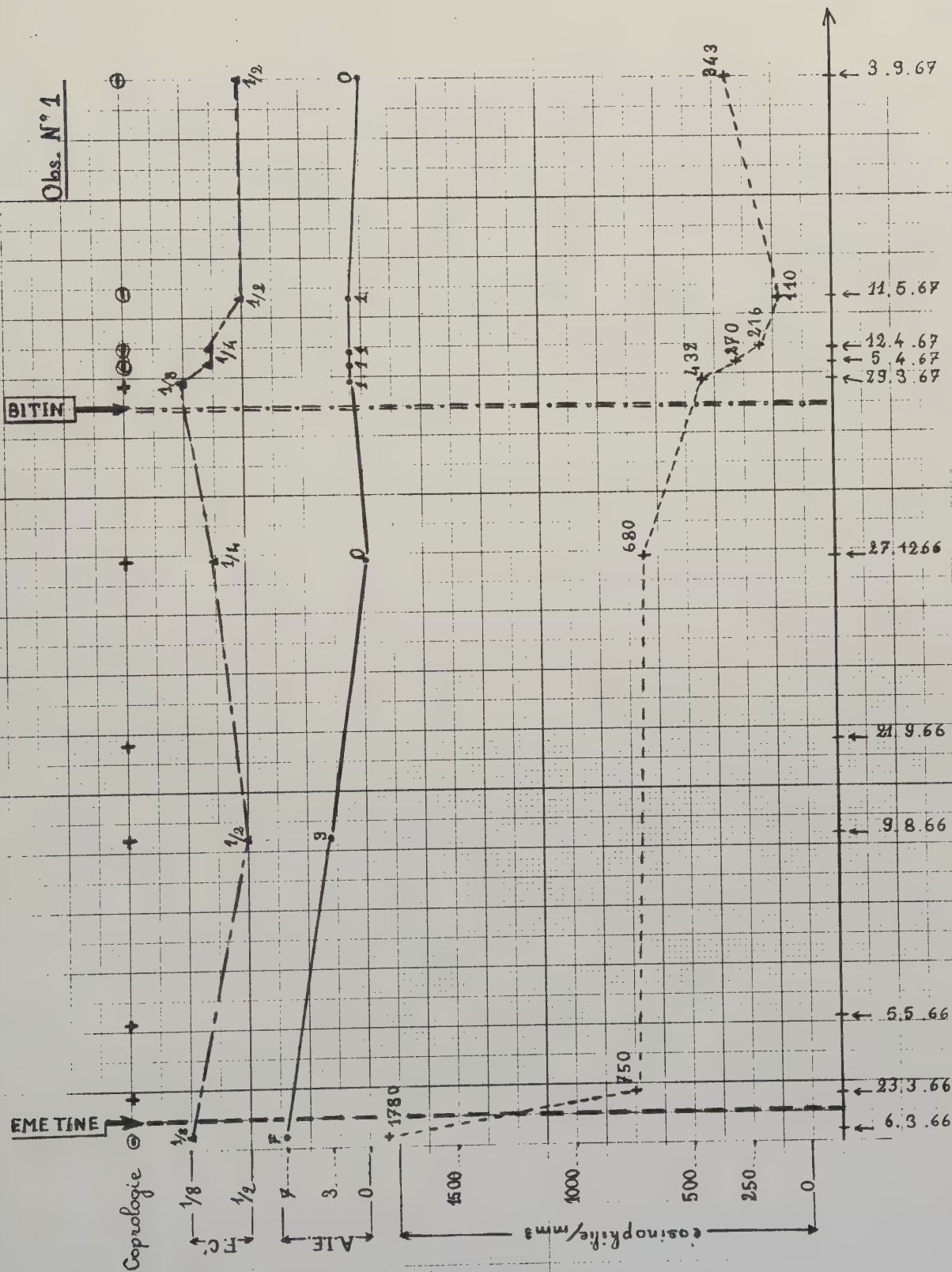
Dépistée lors d'une enquête systématique, pratiquée sur tous les membres d'une famille, dans laquelle un cas de distomatose avait été découvert, Mr T... a été traité par le Déhydroémétine* et l'Entobex* en cure de consolidation.

Revu à plusieurs reprises après son traitement, Mr T... présentait de temps à autres des épisodes de troubles digestifs plus ou moins marqués.

Devant la persistance des oeufs dans les selles, nous avons décidé de le mettre au Bitin*, en traitement ambulatoire. La dose totale reçue a été de l'ordre de 24,6 g. à jour passé, pendant 20 jours (dose journalière 30 mgr/kg poids) Les comprimés ont été absorbés après les repas. Le traitement fut à l'origine de troubles digestifs : nausées, diarrhée importante, qui cessèrent dès la fin de la thérapeutique.

Revu 1 an après, Mr T... ne signale plus aucun trouble digestif.

Obs. N° 1



OBSERVATION n° 2 - T... Marie-Thérèse
=====

Atteinte de distomatose à symptomatologie bruyante,
Mme T ... a été hospitalisée au C.H.U. d'ANGERS en mars 1966. Dès
Juillet 1965, elle accusait un certain degré d'asthénie. En février 66,
elle signale un prurit à l'aisselle droite, tenace, permanent, avec une
adénopathie persistante. Une radiographie montre, en mars 66, une vési-
cule opacifiée avec un calcul.

Après un traitement par le Déhydroémétine* et l'Entobex*,
Mme T... constate une nette amélioration de son état général. Revue à
plusieurs reprises elle signale des périodes d'asthénie.

Devant la persistance des oeufs dans les selles, nous
décidons un traitement au Bitin,* en mars 1967. Mme T... a reçu 16,20 G
de Bithionol (à raison de 30 mg/kg /Jour, pendant 10 jours, le traitement
étant à jour passé).

Nous avons observé chez cette malade, instable du point
de vue psychique, une exacerbation des réactions secondaires, observées
chez son mari :

nausées, vomissements,
diarrhée importante,
vertiges,
défaut de concentration.

Il est à remarquer que les troubles ne se produisaient que le jour de
la prise du produit et disparaissaient le lendemain.

En Août 1967, Mme T... consulte pour une violente dou-
leur dans la région vésiculaire. Ses antécédents lithiasiques font suppo-
ser une crise calculieuse. Les examens complémentaires ne permettent pas
de déceler aucune anomalie fonctionnelle hépatique.

Revue 1 an après, l'asthénie persiste aux dires de la
malade

OBSERVATION n° 3 - T ... Jacques (17 ans).

=====

Hospitalisé en Mars 1966 , pour distomatose à *FASCIOLA hepatica*, le diagnostic est posé sur le plan biologique sur :

- : un examen de selles positif
- : une analyse immunoélectrophorétique montrant 4 arcs
- : une fixation de complément, type hémolyse, positive au 1/4.

Un traitement par la Déhydroémétine* est institué.

Le malade sort sensiblement amélioré et fait une cure de consolidation par Entobex* .

Revu en décembre 1966, il se plaint toujours d'un certain degré d'asthénie ; devant la persistance des oeufs dans les selles, le malade est mis au Bitin*: 30 mg/kg/jour, à jour passé (dose totale reçue :

A présenté des réactions secondaires :

- : nausées, envies de vomir
- : diarrhée pendant toute la prise du médicament.

Ses selles se sont négativées , dès le 6è jour du traitement, et le sont restées depuis.

Hospitalisé en mai 1968 pour ictère, des examens complémentaires sont pratiqués :

Biliribine totale	: 30 mg
" directe	: 23 "
Taux de prothrombine	: 84 %
Protides	: 68
Mac Lagan	: 7,5
Hanger	: ++
S.G.O.T.	: 50
S.G.P.T.	: 80
B.S.P.	: 6,8 %

Ils ne permettent pas de rapporter, à une hépatite toxique ou à un ictère par rétention, l'épisode actuel.

Les examens de selles pratiqués avant et après réactivation au sulfate de magnésie, demeurent négatifs. L'A.I.E. est négative.

OBSERVATION n° 4 - H... Nicole
=====

Le diagnostic de distomatose a été porté chez cette jeune femme, alors enceinte de 7 mois. Améliorée par un traitement de Déhydroémétine*, elle est suivie pendant plusieurs mois : présentant toujours des oeufs dans ses selles, malgré une cure de consolidation par Entobex* ; nous décidons alors de l'hospitaliser, au mois d'avril.

Mise au Bitin* ; elle reçoit une dose totale de 16,50 g (à raison de 30 mg/kg/jour). Devant les obligations familiales et professionnelles de la malade, nous décidons de la mettre à un traitement journalier pour réduire la période d'hospitalisation.

La thérapeutique est mal supportée :

- : nausées allant parfois jusqu'aux vomissements,
- : vertiges
- : diarrhée importante à partir du 3è jour

sont signalés. Mais sur nos instances, la malade poursuit son traitement jusqu'au bout.

Revue à différentes reprises, Mme H... se plaint de lassitude généralisée, et de troubles hépatiques. Mais les examens coprologiques demeurent négatifs.

OBSERVATION n° 5 - F ... Marie-Louise
=====

Dépistée en Décembre 1965, la malade a été traitée par la Déhydroémétine* . Elle signale dans ses antécédents un ictère, dont il est difficile de préciser la nature et la date d'apparition.

Après traitement, la malade présente une nette amélioration des signes digestifs, et une disparition des crises d'urticaire. Une cure de consolidation par Entobex* est prescrite par précaution. Suivi sur le plan coprologique, tous les examens de selles restent positifs. Elle signale : des vertiges
: vomissements
: une grande fatigue,

tenant peut-être au fait que, grand-mère, elle s'occupe de ses petits-enfants, très turbulents, selon elle. En février 1967, elle se plaint d'élancements dans la région hépatique et signale une petite éruption urticarienne, et un état subfébrile.

Nous décidons de l'hospitaliser pour la traiter au Bitin¹. La dose totale utilisée chez cette malade a été de l'ordre de 16,48 g.

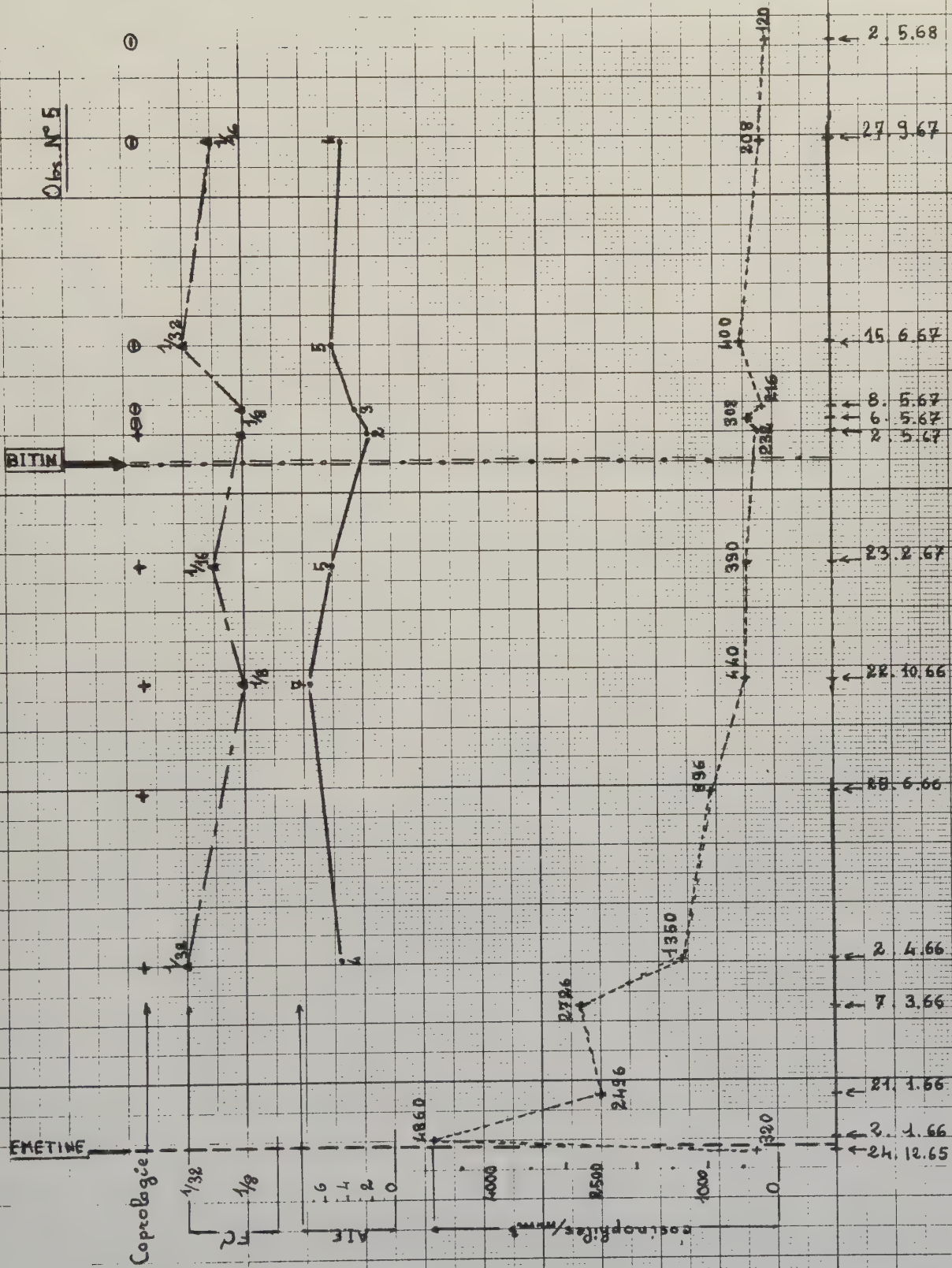
D'emblée, le traitement a été mal supporté :

- . vomissements,
- . diarrhée chez une malade habituellement constipée.

A 4^e jour s'installe un ictère. Nous arrêtons la thérapeutique et entreprenons immédiatement les explorations fonctionnelles hépatiques, qui sont en faveur d'une rétention. Nous tentons un tubage duodénal, mais sans succès. Nous levons l'obstruction (peut-être s'agissait-il d'une douve ?) par de petites prises répétées de sulfate de magnésie ; la malade a déjàuni en 48 heures.

Depuis, nous avons suivi régulièrement cette malade. Elle signale toujours une asthénie, des troubles digestifs et hépatiques. Par contre, nous n'avons plus jamais retrouvé d'oeufs dans ses selles.

Obs. N° 5



OBSERVATION n° 6 - CH ... Joseph
=====

Son épouse étant atteinte de fasciolose hépatique, Mr CH... a été examiné de manière systématique, malgré une bonne santé apparente. Présentant de nombreux oeufs de *FASCIOLA hepatica* dans les selles, une sérologie positive, nous demandons au Dr GIRAUDET de le mettre d'emblée au Bitin*.

La posologie utilisée est de 30 mg/kg de poids / Jour, pendant 10 jours. Le Bitin* est absorbé en 3 prises, tous les 2 jours. Le traitement est conduit en milieu hospitalier, pendant 20 jours.

Des réactions d'intolérance surviennent dès les premiers jours de l'institution de la thérapeutique : toujours du même type
nausées → diarrhées.

Le malade veut interrompre le traitement, mais sur nos instances, le poursuit malgré les phénomènes d'intolérance digestive qui s'estompent vers le 5^e jour du traitement.

Des électrocardiogrammes pratiqués avant et en cours de traitement n'ont pas mis en évidence de modifications électriques du tra

Revu à différentes reprises, après sa sortie de l'hôpital, Mr CH ... ne se plaint de rien et semble en excellent état.

Obs. N° 6

BITUM

Caprologie +

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

OBSERVATION n° 7 - Madame G. ... Lucienne

=====

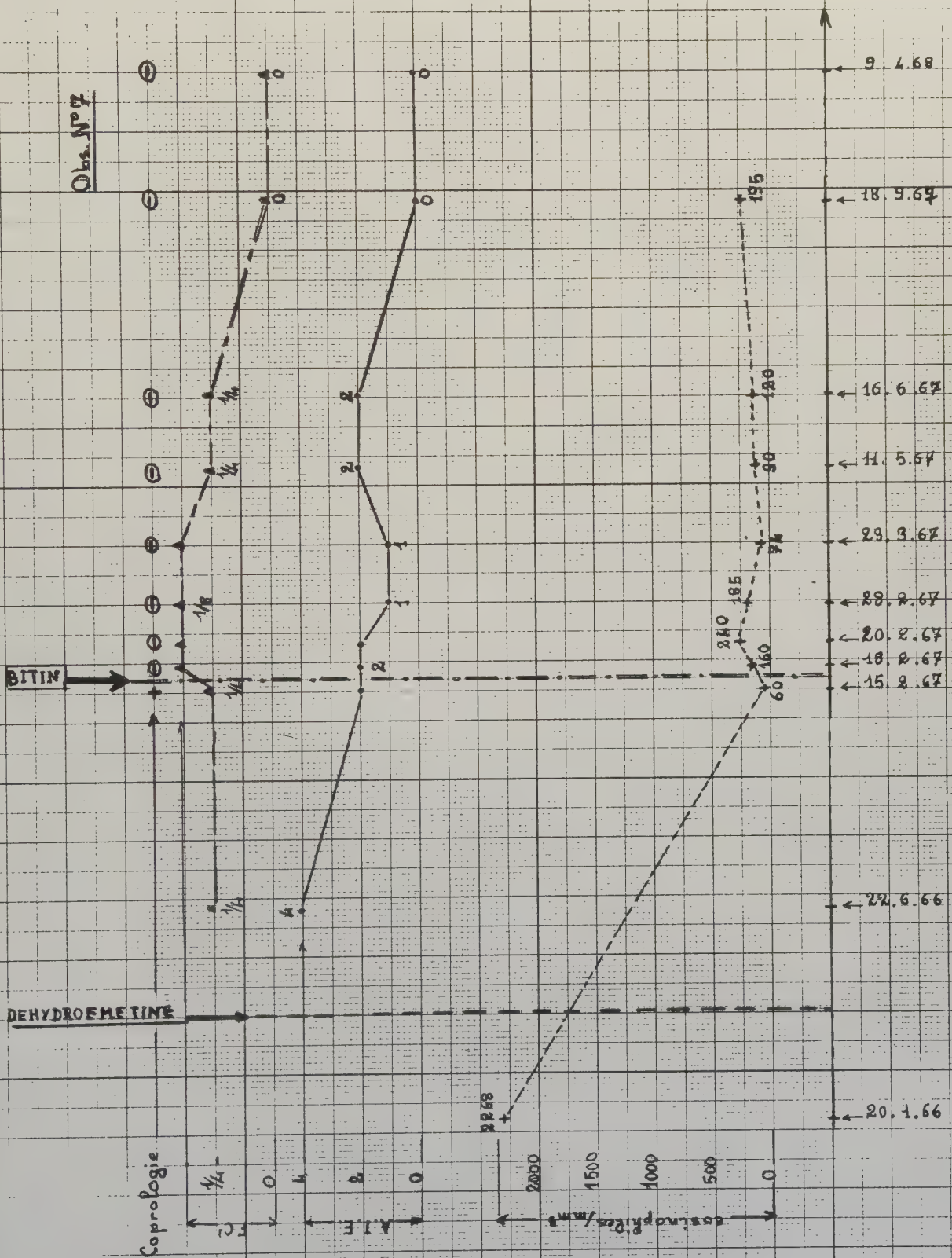
Dépistée en Janvier 1966, Mme G... est traitée par Déhydroémétine* et 2 cures d'Entobex* en consolidation. Il y a une nette amélioration de son état général, mais sur le plan sérologique et coprologique, nous ne notons ni la disparition des anticorps, ni celle des oeufs.

Nous décidons d'entreprendre un traitement par le Bitin* à la posologie de 30 mg/kg de poids / jour., le produit étant absorbé tous les 2 jours , en 3 prises, après les repas.

Nous avons eu d'emblée chez cette malade, des incidents d'intolérance : nausées, vomissements, diarrhée très importante. Nous décidons malgré tout de poursuivre la cure, en multipliant les prises dans la journée. Les phénomènes d'intolérance s'estompent peu à peu et le Bitin* est bien toléré les derniers jours du traitement.

La malade revue à différentes reprises, ne se plaint de rien et semble apparemment guérie.

Obs. N° 7



OBSERVATION n° 8 - F... Germaine
=====

Agée de 63 ans, elle est hospitalisée pour une éosinophilie élevée (54 %) : le diagnostic de fasciolose à *FASCIOLA hepatica* est confirmé par les examens sérologiques, les examens de selles sont négatifs.

Traitée par la Déhydroémétine*, elle est améliorée, mais par la suite consulte son médecin traitant, qui nous l'adresse pour troubles digestifs et examens complémentaires. Nous trouvons des oeufs dans les selles, et des réactions sérologiques positives à plusieurs mois d'intervalle. Nous décidons de la traiter au Bitin *, suivant la posologie habituelle, c'est-à-dire 30 mg/kg/jour, en cure ambulatoire ; la prise de médicament sera quotidienne, répartie en trois fois dans la journée.

Les incidents d'intolérance habituelle sont survenus les premiers jours : diarrhée et nausées, mais ont cessé dès le 5^e jour.

La malade revue régulièrement par son médecin traitant, est en bon état général.

Obj. N° 8

BITIN

DEHYDROEMETINE

Coprologie

1/8

1/2

5

3

1

100

80

60

40

20

0

rosinophilic/mm

AlE

C

4 10.67

8.6.67

13.5.67

8.5.67

13.3.67

12.6.66

Nov. 65

OBSERVATION n° 9 - D ... Thérèse
=====

Dépistée en Juin 1966 à CHOLET, elle n'a jamais présenté d'oeufs dans ses selles. Ce diagnostic a été porté sur les résultats d'examens sérologiques:

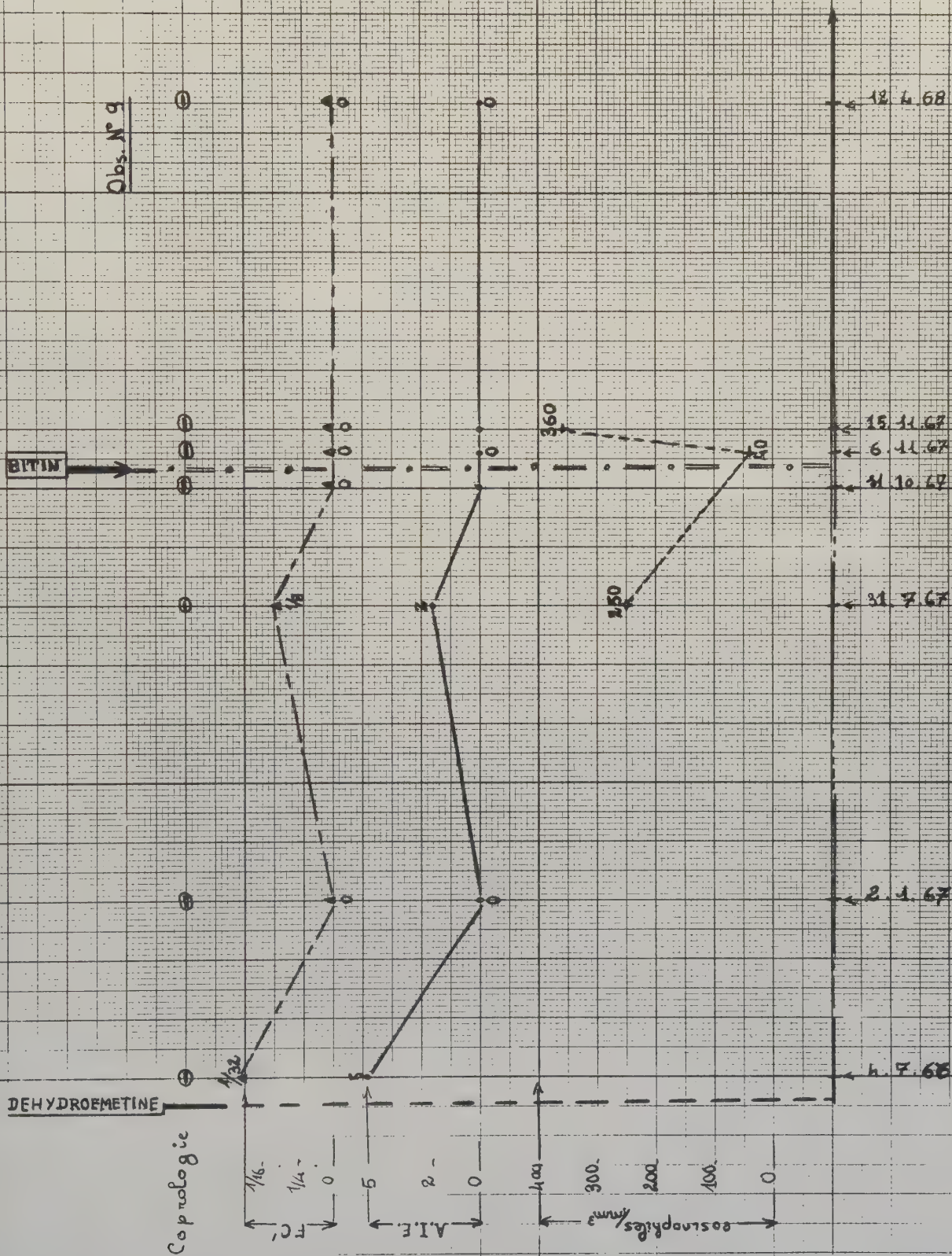
A.I.E. : 5 arcs

F. C'. : 1/32

Traitée par le Déhydroémétine*, sans succès, elle a continué à dépérir amaigrissement prononcé. Les contrôles sérologiques pratiqués en Janvier 67 nous ont montré des réactions négatives. Un deuxième contrôle effectué en Juillet 67, montrait 2 arcs de précipitation en A.I.E. et une F.C' au 1/8. Les examens coprologiques demeurent négatifs. Nous décidons de la traiter au Bitin* malgré les coprologies négatives.

Traitée selon le protocole habituel, Mme D... voit son état général s'améliorer. Toutes ses réactions sérologiques sont devenues négatives.

Cette observation est très incomplète, car Mme D... n'a pas été hospitalisée, et nous n'avons jamais pu obtenir de son médecin traitant des renseignements valables. Si nous la rapportons, c'est uniquement pour démontrer l'amélioration très nette obtenue chez cette malade par le Bitin*, alors que sur le plan biologique rien ne nous permettait d'affirmer une fasciolose évolutive.



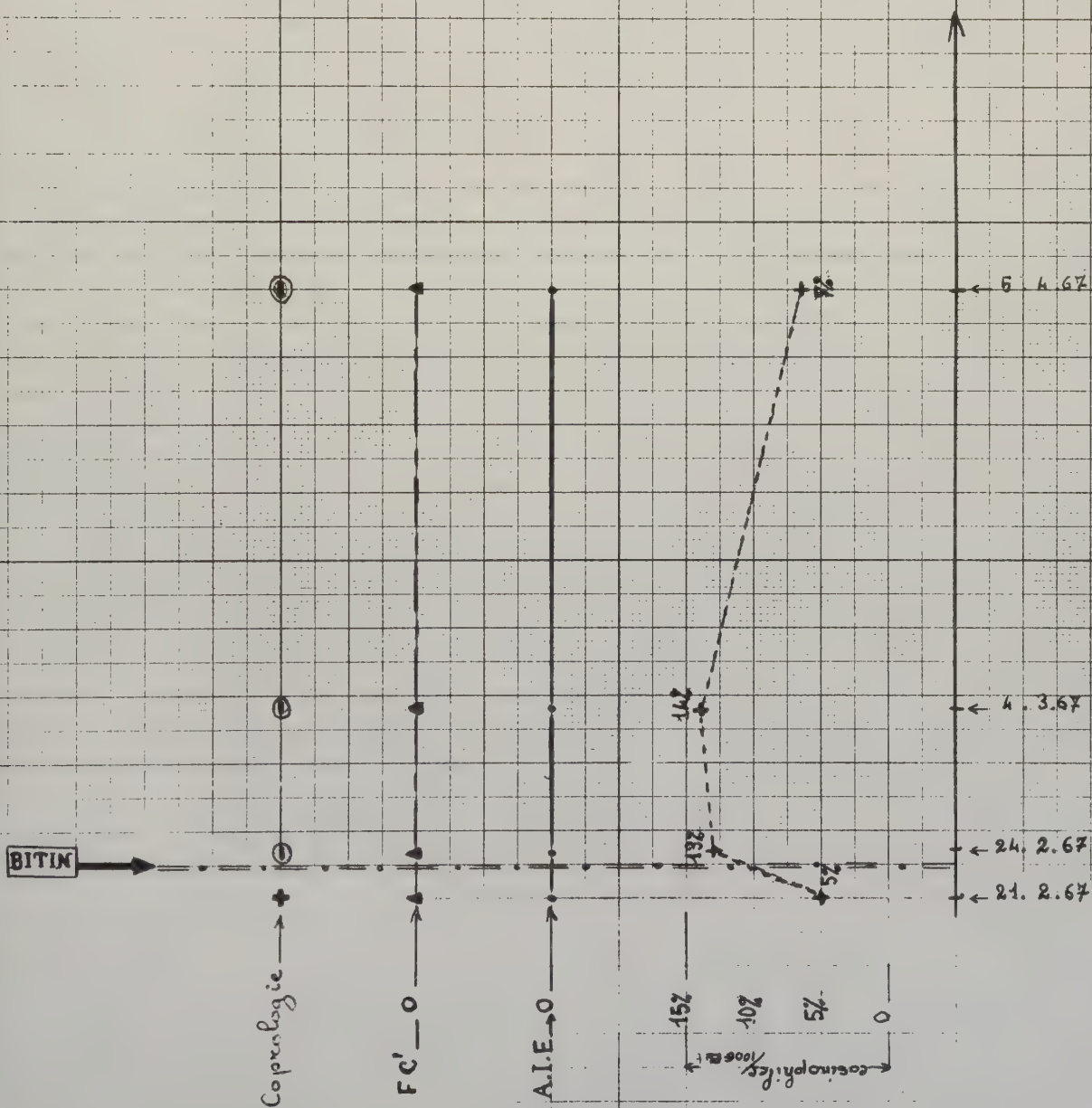
OBSERVATION n° 10 - D... Louis

=====

Malade dépisté à CHOLET admis en Chirurgie pour une douleur vésiculaire, la formule montre une éosinophilie à 5 % ; un examen de selles systématique montre la présence d'oeufs de douve à différentes reprises. Un traitement au Bitin* est institué suivant la posologie classique.

Le malade a présenté les incidents d'intolérance habituels ; les douleurs vésiculaires ayant disparu , il a été perdu de vue et les contrôles n'ont pu être effectués.

Obs. N° 10



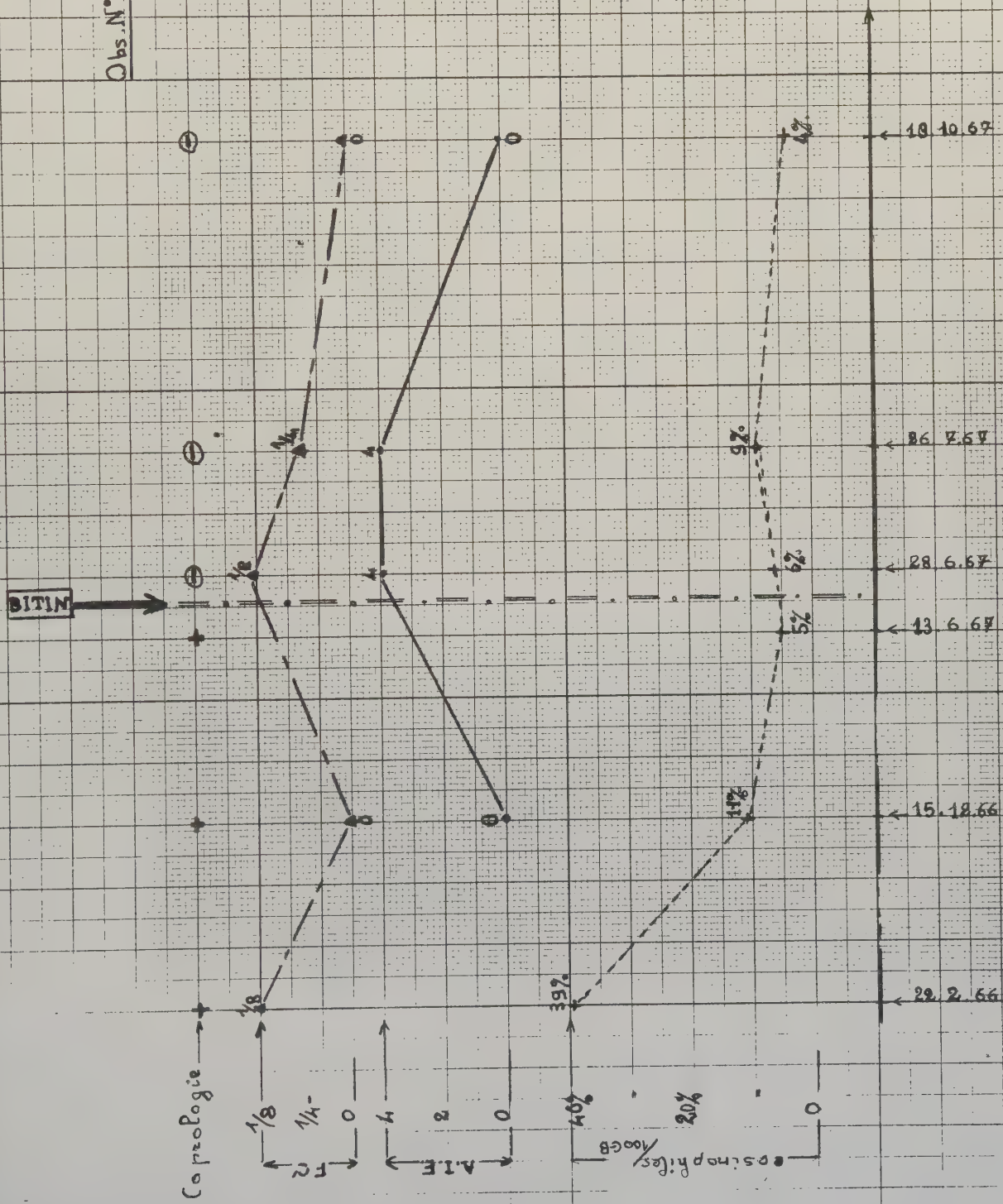
OBSERVATION n° 11 - P... Marie-Madeleine

=====

Hospitalisée à l'Hôpital de CHOLET, Mme P... a été traitée en 1966, pour distomatose à *FASCIOLA hepatica* . Très améliorée sur le plan clinique par le traitement à base de Déhydroémétine* et d'Entobex* ; elle présentait un an après des réactions sérologiques négatives et une coprologie toujours positive.

Reprise au Bitin* , suivant le protocole habituel, elle ne présente plus d'oeufs dans ses selles.

Obs. N° 11



OBSERVATION n° 12 - P. ... Danielle
=====

Sa mère étant atteinte de fasciolose, cette jeune fille a été soumise à un examen systématique; qui a permis la découverte d'oeufs de *FASCIOLA hepatica* dans ses selles. Dépistée UN AN après son infection, elle présentait un taux d'éosinophilie à 13 %, une réaction sérologique positive à 1/2 pour le F.C'. , et 2 arcs de précipitation à 1' A.I.E.

Traitée par le Bitin* , nous avons obtenu la stérilisation des selles dès le 2è jour.

Obs. N°12

BITIN

Coprologie

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

FC

AIE

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

100g B.

10%

5%

0

ecino

philes

1/8

1/2

2

0

10%

III -

COMMENTAIRES

Le Bitin* , largement utilisé, avec succès, en thérapeutique contre la paragonimose en Extrême-Orient, a été , à notre connaissance , utilisé dans la fasciolose à *FASCIOLA hepatica* chez 3 malades : 2 Coréens infestés par *FASCIOLA sp.* , et un Russe.

Nous l'avons employé chez 12 malades, atteints par cette helminthose.

Nous avons soigneusement trié nos sujets : en effet, nous avons traité par le Bitin* uniquement des malades, coprologiquement confirmés, donc en phase de parasitisme biliaire (à l'exception d'une malade : observation n° 9). Nous n'avons jamais traité par ce produit des malades en phase d'invasion hépatique, estimant, d'une part que la Déhydroémétine * est très efficace à cette période, d'autre part que le Bitin* n'agit sur les formes larvaires qu'à des doses subtoxiques, donc non tolérées par un organisme humain.

Certains de nos malades avaient déjà été traités par la Déhydroémétine* et l'Entobex* , et ce n'est qu'après plusieurs contrôles coprologiques positifs que nous les avons traités par le Bitin* (Obs. n° 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 8). D'autres malades présentaient des examens de selles positifs, et étaient infestés depuis plus d'un an au moins, d'après l'interrogatoire (Obs. n° 6 - 10 - 11 - 12).

1°/ PROTOCOLE d'ADMINISTRATION :
.....

Nous avons adopté 2 types d'administration :

- 1) - Une administration tous les 2 jours, pendant 20 jours, répartie en 3 fois dans la journée, après les repas, pour éviter les lésions de la muqueuse gastrique.
- 2) - Une administration journalière, toujours répartie en 3 prises postprandiales.

Quelle que soit la forme d'administration, la posologie a été la même :

30 mg/kg de poids et par jour
chaque comprimé étant dosé à 200 mg.

= Incidents du traitement.
=====

.. Les auteurs Japonais dans leurs statistiques rapportent avoir observé des vomissements dans 2 % des cas
des diarrhées et de l'urticaire dans les mêmes proportions

.. Nos statistiques sont totalement différentes :
dans 100 % des cas traités nous avons observé des troubles digestifs de type nausées et diarrhées ;
chez quelques malades, des vomissements sont survenus ;
une seule fois, nous avons observé un épisode d'urticaire.

Ces troubles digestifs dont nous soulignons la constance, survenaient d'emblée, dès le premier jour du traitement. Suivant les sujets, ils persistaient 2 à 5 jours, pour s'atténuer et disparaître tout à fait à la fin de la cure.

Nous n'avons pas effectué de bilan hépatique, après traitement, pour 2 raisons :

- l'absence de toxicité tissulaire, démontrée par l'étude pharmacologique du produit ,
- pour éviter des prises de sang trop importantes, car nous avons besoin pour nos contrôles sérologiques de quantités considérables.

L'absence de tout bilan hépatique peut, évidemment, nous être reproché, mais ayant suivi certains malades de très près, nous

n'avons jamais constaté de troubles hépatiques. Une seule fois, nous avons observé l'installation d'un ictère par rétention au cours du traitement, qui fut immédiatement arrêté. Un tubage duodénal ne réussit pas à lever l'obstacle. De petites prises de sulfate de magnésie ont fait rétrocéder l'ictère en 48 heures.

Ces incidents de traitement nous ont amené à penser que notre posologie est un maximum à ne pas dépasser, et nous serions enclins à l'abaisser à :

25 mg/kg de poids/dose journalière.

2°/ RESULTATS OBTENUS :
.....:

1) La stérilisation des selles , fait remarquable à noter d'emblée.

Elle est obtenue dès le 2ème jour. Chez tous les malades sans exception; les examens coprologiques ont été négatifs après 2 jours de traitement. Chaque contrôle comprenait, trois enrichissement par la technique de JANECKSO-URBANYI, et trois prélèvements effectués sur chaque tube suivant la méthode mise au point au Laboratoire. Nous n'avons jamais retrouvé d'oeufs. D'aucuns pourraient arguer qu'un tel résultat est inconcevable, la vésicule biliaire pouvant stocker des oeufs, et les envoyer de temps à autre dans les fécès. Or, nous avons signalé dans les incidents du traitement, la constance de la diarrhée : celle-ci est très importante et constituée presque exclusivement par de la bile. Le Bithionol provoque une chasse biliaire telle que la vésicule ne peut remplir son rôle de réservoir biliaire. Il semble que l'action inhibitrice décrite par Ben DAWES, s'exerce dès les premières prises et se montre suffisante pour empêcher, non seulement l'ovogénèse, mais aussi l'émission des oeufs déjà formés.

Cette négativation des selles s'est maintenue depuis un an pour certains : jamais nous n'avons mis en évidence, au cours des contrôles successifs, d'oeufs de *FASCIOLA hepatica* , c'est le premier produit thérapeutique qui, à notre connaissance, ait donné un tel ré-

sultat dans les infestations par Fasciolidés.

Première conclusion à tirer de nos résultats :

Le Bithionol est susceptible de stériliser un porteur de *FASCIOLA hepatica* dès le 2^e jour. Il peut donc rompre le cycle de transmission à partir de l'homme, réservoir de parasite potentiel de la maladie.

2) Action du Bithionol sur l'éosinophilie

Tous nos malades étaient d'anciens distomiens traités par la Déhydroémétine * et l'Entobex* ou non ; tous, à l'exception d'un, avaient une coprologie positive. Leur éosinophilie n'était donc pas très élevée.

Obs. n° 1 - 2 - 3 , nous observons une baisse de
----- l'éosinophilie, dès l'application du traitement, avec une légère remontée dans l'obs. n° 2 , suivie d'une chute, alors que dans l'obs. n° 1, la remontée s'est effectuée tardivement. Mais jamais le nombre d'éosinophiles n'a dépassé 350 en valeur absolue.

Obs. n° 4 & 5 , la courbe d'éosinophiles dès le début de
----- l'infestation est décroissante . A ce moment dès la prise du Bitin* le taux d'éosinophiles s'est légèrement élevé, surtout dans l'obs. n° 4 ; il est redevenu normal au dernier contrôle.

Obs. n° 7 - 8 - 9 - 10 , nous n'avons pas observé
----- de phénomènes particulière-
ment notables.

Obs. n° 6 - 10 -11 - 12 ; chez ces malades traités uni-
----- quement par le Bitin* , aucune élévation importante du taux des éosinophiles n'est notée.

En conclusion, le traitement par le Bithionol, n'a pratiquement pas d'action sur l'éosinophilie. Cette remarque confirme

l'hypothèse suivante : il n'y a plus de possibilité réactionnelle de l'organisme, quand les douves sont situées dans les canaux biliaires . Même si le produit a une action lytique (cf. les expériences de B. DAWES), cette lyse n'entraîne pas de réaction éosinophilique. Nous pouvons donc affirmer que la courbe d'éosinophiles ne permet pas de suivre, à la phase d'état, l'évolution de la maladie, et ne peut donc, de ce fait, servir de critère de guérison.

3) Action du Bithionol sur les réactions sérologiques.

Une notion importante doit être soulignée d'emblée : l'étude sérologique d'une maladie doit toujours être entreprise par 2 techniques différentes, et les résultats obtenus concordants.

Tous nos malades ont subi des contrôles sérologiques , basés sur l'analyse immunoélectrophorétique (BIGUET & CAPRON) et sur la fixation du complément type hémolyse.

- a - A.I.E. .
.....:

Sur 12 malades :

- .. 4 présentaient au dernier contrôle, une A.I.E. négative (obs. n° 1, 4, 7, 9)
 - Obs. n° 1 : Le Bithionol semble avoir provoqué un rappel antigénique pendant le traitement.
 - Obs n° 4 & 7 : le rappel est survenu 2 mois après, pour se négativer ensuite.
 - Obs. n° 9 : le malade, négatif au début, l'est demeuré dans les contrôles ultérieurs.
- .. 4 autres ont gardé une A.I.E. positive (Obs. n° 2, 3, 5, 8)
 - Obs. n° 2 : après une négativation, survenue un mois après , nous retrouvons un arc de précipitation au dernier contrôle.
 - Obs. n° 3 : après une légère remontée du nombre des arcs au cours du traitement, le malade a toujours présenté un arc de précipitation.

- . Obs. n° 5 & 8 : le traitement a eu ici un effet paradoxal : nous avons assisté, après l'administration du Bitin * a une augmentation du nombre d'arcs.

.. Dans les observations des 4 malades traités uniquement par le Bitin * (obs. n° 6, 10, 11, 12), nous avons obtenu :

- . Obs. n° 6, 11 & 12 : négativation
- . Obs. n° 10 : c'est celle d'un malade n'ayant jamais présenté de réactions sérologiques.

- b - Fixation de complément, type hémolyse .
.....:

.. 5 malades ont présenté un taux d'anticorps plus important au cours du traitement , taux qui a baissé pour se négativer chez 3 d'entre eux (Obs. n° 6, 7 & 11) ; mais 2 sujets présentent toujours une F.C' positive au 1/2 (Obs. n° 1 & 3).

.. 2 malades ont présenté un taux identique avant et après le traitement :

- . Obs. n° 2 : le taux de 1/4 est passé à 1/2 , & mois après le traitement, mais est remonté au 1/4, 6 mois après la cure de Bitin *

- . Obs. n° 9 : La F.C' négative avant le traitement, l'est restée 6 mois après.

.. Obs. 10 : chez ce malade ayant toujours présenté des réactions négatives, le traitement par le Bitin * n'a pas modifié les résultats sérologiques.

.. Chez 2 malades, nous avons observé une chute des anticorps fixants pendant le traitement.

- . Obs. n° 4 : Nous n'avons pas obtenu de réaction négative

- . Obs. n° 12 :
les réactions sérologiques de F.C' sont demeurées depuis négatives.

.. Obs. n° 5 : La courbe des anticorps fixants est passée 1 mois après le traitement de 1/8 à 1/32.

A noter une parfaite similitude entre les 2 réactions A.I.E. et F.C', pour lesquelles se produit une réascension 1 mois après l'administration du Bithionol.

.. Obs. n° 8 : chez ce malade après une négativation de la F.C' nous avons observé une réascension du titre des anticorps fixants parallèle aux anticorps précipitants.

Quelles conclusions tirer de ces résultats, en apparence contradictoires ?

- Contrairement à l'opinion de PAUTRIZEL, pour la F.C' , et de CAPRON pour l'A.I.E., nous pensons que les réactions sérologiques ne peuvent nous servir de critère de guérison.
- Notre expérience sérologique de la distomatose nous a amené à faire les remarques ci-dessous :

.. Un malade peut présenter des réactions sérologiques négatives, et ne pas être guéri de sa fasciolose. Cette négativité peut fort bien disparaître au cours de contrôles ultérieurs.

.. Un malade peut présenter des réactions sérologiques positives, pendant un certain temps après sa guérison coprologique.

Comment expliquer alors la persistance des anticorps ?
Nous n'en sommes encore qu'à formuler des hypothèses :

(.) il peut s'agir d'une forme tissulaire, donc erratique : le processus antigénique non épuisé, expliquerait la persistance des réactions sérologiques, qui doivent, à notre avis, demeurer positives , sans hiatus négatif.

(.) ou bien alors, nous assistons à un phénomène de rappel provoqué par un antigène identique, mais provenant d'une autre source somatique ou soluble ; ce rappel va provoquer l'élaboration d'anticorps, d'où une réaction positive croisée.

On pourrait expliquer la persistance des réactions sérologiques, dans certaines de nos observations, par la présence de formes erratiques détruites par le Bithionol, d'où une libération d'antigènes somatiques provoquant cette réascension du taux des anticorps.

Tout ceci n'est qu'une hypothèse, et seule une expérimentation animale pourrait apporter des explications, compte tenu des capacités réactionnelles des animaux, bien différentes de celles de l'homme.

.. Nous insistons sur la nécessité absolue en matière sérologique, à coupler deux réactions et à interpréter les résultats en fonction, d'une part du tableau clinique

et d'autre part du bilan biologique effectué chez le malade.

A notre avis, en aucun cas, les réactions sérologiques ne doivent servir de critère de guérison. Elles contribuent, par la persistance de résultats négatifs, à affirmer la guérison ; mais seules, elles sont insuffisantes.

4) Retentissement du Bithionol sur la formule sanguine

Nous avons noté, chez nos premiers malades, traités par ce produit, une certaine leucopénie ; mais celle-ci n'a pas été confirmée par la suite ; nous n'avons observé ni anémie, ni modification des éléments figurés de la lignée rouge et blanche

- QUELLES CONCLUSIONS TIRER DE CES OBSERVATIONS ?

Nous soulignons que notre expérimentation est encore trop limitée pour établir des conclusions définitives. Celles que nous allons retirer sont provisoires, et doivent - à notre sens - être vérifiées par des travaux ultérieurs (entrepris par d'autres auteurs).

1/ - Le Bithionol nous est apparu comme un excellent produit fasciolicide. Nous avons en effet obtenu, dans tous les cas, la disparition des oeufs, en 48 heures, des selles.

Il a donc stérilisé nos malades et les a rendus "épidémiologiquement inoffensifs". C'est un résultat que nous, parasitologistes, considérons comme important, car le Bithionol s'avère être un médicament intéressant en thérapeutique de masse, il est susceptible de rompre le cycle épidémiologique à partir de l'homme.

- 2/ - La posologie de 30 mg/kg/jour, nous semble élevée ; nous serions enclins à l'abaisser à 25 mg/kg/jour, pour éviter les incidents d'intolérance digestive. Un essai doit être tenté avec cette nouvelle posologie ; peut-être ira-t-on à un échec ? En effet cette dose de 30 mg étant nécessaire pour provoquer la chasse biliaire d'une part, et pour détacher les douves des canaux où elles gâtent d'autre part. Cependant à notre avis l'essai mérite une tentative.
- 3/ - La durée de 10 jours de traitement est-elle indispensable ?

Ici aussi, il nous est difficile de prendre position. Nous serions tentés en étudiant l'observation n° 6, de préconiser un traitement de 5 jours. Nous pensons que cette durée est suffisante pour guérir un malade. C'est pourquoi nous conseillons le protocole suivant :

- constituer un lot de malades à traiter par 250 mg/kg de poids : dose totale pendant 10 jours.
- un lot à traiter par 250 mg/kg de poids : dose totale pendant 5 jours.
- un lot à traiter par 300 mg/kg de poids : dose totale pendant 5 jours.

Le raccourcissement de la durée du traitement permettra une meilleure application de ce produit en thérapeutique de masse.

- 4/ - Est-il indispensable , comme le conseille YOKOGAWA, d'observer un temps intermédiaire entre 2 prises du médicament ?

Nous avons observé nos malades suivant 2 protocoles :

- .. une administration journalière
- .. une administration à jour passé

Dans les 2 cas, nous avons observé les mêmes incidents d'intolérance digestive et l'absence de séquelles.

C'est pourquoi nous conseillons d'administrer ce produit
jour après jour.

- 5/ - Doit-on traiter systématiquement tout malade atteint de distomatose à *FASCIOLA hepatica* par le Bithionol ?

Nous ne le pensons pas, notre conduite a été dictée par la phase de la maladie :

- en phase d'invasion la Déhydroémétine* a fait ses preuves et doit être utilisée de manière systématique. En outre, il a été démontré, que le Bithionol, pour agir sur les formes larvaires infestantes, doit être utilisé à des doses subtoxiques, donc inemployables chez l'homme.
- par contre, en phase d'état, la Déhydroémétine* est inefficace. C'est alors que le Bithionol trouve son application et si nos travaux sont confirmés, nous aurons enfin à notre disposition, un produit capable de guérir la distomatose à *FASCIOLA hepatica* dans la phase biliaire.

- 6/ - Le Bithionol ayant une action élective au niveau des organes génitaux de la douve, il nous apparaît primordial de réserver cette thérapeutique à des adolescents et à des adultes. Une étude approfondie des répercussions possibles du Bithionol sur le tractus génital doit être menée avant d'appliquer ce traitement à des enfants du sexe masculin, en période prépubertaire.

Ce produit n'a aucune action sur la libido de l'homme et n'a pas amené d'amoindrissement des facultés viriles chez les sujets masculins traités.

De plus , il semble dépourvu de tout action sur les ovaires.

Par contre, nous le déconseillons formellement, dans l'état présent de nos connaissances, chez la femme enceinte. Les répercussions tératologiques n'ont pas été suffisamment étudiées, pour en permettre l'utilisation.

Compte tenu de toutes ces remarques, les résultats thérapeutiques obtenus avec le Bithionol, nous apparaissent encourageants.

Nos travaux doivent être confirmés par d'autres auteurs. Il est souhaitable que ce produit soit largement utilisé, mais que, parallèlement à son usage en clinique humaine, une étude extrêmement poussée soit entreprise tant sur le plan expérimental que vétérinaire.

Nous nous proposons, quant à nous, de continuer à suivre nos malades afin d'établir si besoin est, les répercussions lointaines que cette thérapeutique pourrait provoquer chez eux.

CONCLUSION

CONCLUSION

=====

Nous avons exposé dans cette thèse les premiers résultats obtenus dans le traitement de la distomatose à *FASCIOLA hepatica* par le Bithionol.

Après un rappel des notions anatomiques de la grande douve, nous avons énoncé quelques données modernes sur l'épidémiologie, la clinique et les méthodes de diagnostic de cette helminthose sur le plan humain et vétérinaire.

Nous avons envisagé les difficultés des thérapeutiques utilisées, et les succès qui leur ont été attribués. Nous avons exposé les critères de guérison :

- .. chute des éosinophiles
- .. amélioration des réactions sérologiques
- .. résultats négatifs des examens de selles
- .. amélioration des tests hépatiques

De cette étude, il ressort que la Déhydroémétine* est , en thérapeutique humaine, le seul produit susceptible de donner des résultats durables. Mais ceux-ci ne seront acquis, à coup sûr, que dans la phase d'infestation larvaire , c'est-à-dire avant l'établissement des douves dans les canaux biliaires. Dans cette phase biliaire, l'avis des auteurs sur l'absence d'une thérapeutique efficace est concordant.

C'est dans le but de trouver un produit capable d'agir sur la phase d'état de la Fasciolose, que nous avons utilisé le :

2,2' thiobis (4,6 dichlorophénol) ou Bithionol
spécialisé au Japon, sous le nom de Bitin^{*}

Ce produit s'est montré si efficace dans la paragonimose,
que YOKOGAWA écrit :

" Nous tenons, dans le Bithionol, un produit susceptible
" d'amener l'éradication de la paragonimose dans les
" zones endémiques ".

... L'activité du Bithionol a été étudiée en pathologie
vétérinaire, dans la Fasciolose à *FASCIOLA hepatica*, par des auteurs
Japonais et Français (GUILHON et GRABER), qui ont confirmé son effica-
cité dans cette maladie. GUILHON a également étudié le Bithionol dans
la Dicrocoeliose à *DICROCOELIUM dendriticum* : il est sans action dans
cette helminthose.

... A notre connaissance, Trois cas humains de fasciolo-
se ont été traités, par ce produit, avec succès.

... Nous apportons 11 observations de malades, coprolo-
giquement confirmés, et une douzième où les examens sérologiques ont
permis de poser le diagnostic de fasciolose.

(-) Les 12 sujets ont été traités suivant 2 protocoles d'administration :

- un journalier
- l'autre à jour passé

Dans les 2 protocoles, la dose a été maintenue à
30 mg/kg de poids/jour.

(-) Chez tous nos malades, nous avons observé des incidents d'ordre
digestif, le produit est mal toléré. Notre statistique est à oppo-
ser à celle des auteurs japonais, qui ne signalent que 2 % des
malades ayant présenté de tels troubles.

(-) L'efficacité du produit a été jugée sur la stérilisation des selles
l'évolution de l'éosinophi-
lie
et des réactions sérologiques.

= Dans tous les cas traités, les oeufs ont disparu des selles au bout de 48 heures de traitement, et cette disparition a été vérifiée au cours de contrôles ultérieurs, échelonnés, pour certains, sur une année.

= Par contre, nous avons observé, que des critères de guérison, considérés comme infaillibles : la chute des éosinophiles et l'évolution des réactions sérologiques, doivent être très soigneusement interprétés en fonction de la phase de la maladie, de la répétition des contrôles, et de l'état clinique du malade.

C'est pourquoi chez les 12 malades traités par le Bithionol, pour 11 d'entre eux, nous n'avons pris en considération que les résultats des examens de selles, lesquels représentent à la phase d'état le seul critère de guérison valable.

= Le Bithionol nous a semblé un excellent fasciolicide. Mais nos 12 observations demandent à être confirmées par d'autres observations, émanant de divers auteurs.

(-) Son utilisation doit être, à notre avis, réservée à des grands adolescents et adultes, jusqu'à la preuve d'absence de modifications sur le tractus génital.

Il doit être proscrit chez la femme enceinte, pour éviter un effet tératogène possible, ou des modifications sexuelles chez le fœtus.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABENTE AHEDO F., DEVIN R., CENZI A.M., OSIMANI J.M., MESCIA W. -
Un brote epidemico humana por *FASCIOLA hepatica*
.. Ann. Facul. de Med. Montevideo 1960 - v. 45, n° 5/6, 319-29
- 2 - AHUALLI A. & ARIAS E. - *FASCIOLA hepatica*
.. Revue de la Facul. Med. de Tucuman 1961, june, v, 3 n°1/4
105-8
- 3 - ALBOT G., LUNEL J., BARBE J. et BROUAND J.F. - Distomatose hépatique observée au stade hépatique, données de la gammagraphie avant et après traitement.
.. La Presse Médicale 30 Juin 1962, 70, n° 32, p. 1564-66
- 4 - ANDRILLAT J. - Etude épidémiologique et thérapeutique des trois distomatoses humaines.
.. Thèse Méd. LYON 1961
- 5 - ARLET J., LIGOU J.C., SALVADOR M. - Distomatose hépatique à *FASCIOLA hepatica* avec myocardite.
.. Soc. de Med. Chir. Pharm. de TOULOUSE, 24 Nov. 1964
- 6 - AUBIN M., MICHELET J. et BAILLENGER J. - La distomatose en Charente.
.. Ouest Med. 13° année, n° 23, 10 Déc. 1960
- 7 - BAILLENGER J. - Contribution à l'étude expérimentale d'un nouvel antiamibien, la 4-7phénanthroline 5-6quinone.
.. Soc. Franç. de Thérapeutique et de Pharmacodynamie - 15 Fév. 1961 (Thérapie 1961, XVI, 287-304)
- 8 - BAILLENGER J., CAILLEAU M. et PAUTRIZEL R. - La distomatose. Etat actuel de son épidémiologie dans le Sud-Ouest de la France
.. Rev. Hyg. et Med. Soc. T. 8, n° 7, 1960, p. 603-17
- 9 - BAILLENGER J., TRIBOILET J., AMYOT B. et DURET J. - Léporidés sauvages réservoirs dans la distomatose.
.. Ann. Par. Hum. et comp. T. XXXX, n° 1, 1965, p. 51-54
- 10 - BAZIN J.C. - Progrès récents du diagnostic immunologique en parasitologie.
.. La Vie Médicale Déc. 1967, p. 1633

- 11 - BECQUET R. et DELASSUS J.M. - Particularités évolutives et thérapeutiques d'une observation de Distomatose hépatique à *FASCIOLA hepatica*
.. J. Sc. Med. de Lille, 1961, n° 11, p. 503-16
- 12 - BEDNARZ S. - On the biology and ecology of *GALBA truncatula*. Müll and cercaria of *F. h.* L. in basin of the river Barycz. Acta Parasitologica Polonica, 1960, 8, 279
- 13 - BERENI J. et DUBOUREAU L.H. - Un cas de distomatose à *F. h.* traité par la 2-dehydroémétine.
.. Bull. Soc. Mil. Franç. 57 : 317, 20 Oct. 63
- 14 - BIGUET J. et CAPRON A. - Aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques actuels de la distomatose hépatique à *F. h.* en France.
.. Rev. Franç. Gastro-Enter. 1966, 26.
- 15 - BIGUET J., CAPRON A. et P. Van KY - Les antigènes de *F. h.*.. Etude électrophorétique. Identification et comparaison avec les antigènes correspondant à 7 autres helminthiases.
.. Ann. Parasit. Hum. et comp. T. XXXVII, n° 3, 1962
- 16 - BLANCHART H., COUDERT J. et BUFFARD - Distomatose à *F. h.* traitée par le Glucantime.
.. Lyon Med. 27, Nov. 1949, 81, 538-9
- 17 - BOGOMOLOVA N.A. -
.. 1961 . Zoologicheskii Zhurnal , 40 (5) , 774-77
- 18 - BORAY J.C., HAPPICH F.A. - Tests on anthelmintic efficiency of Hilomid against immature and mature *F. h.* in sheep and on its toxicity
.. Vet. Rec. 79 (13) 358-63
- 19 - BOUREL M., COUTEL Y., DOBY J.M., GASTARD J., GOUFFAULT J., DANTIGAL A. et J.L. RICHIER - Etudes cliniques de la distomatose hépatique par *F. h.* (à propos de 10 observations)
.. Ouest Med. 13° année n° 13 - 10 Juillet 1960.
- 20 - BROUET G., MARCHE J., et LEPRAT J. - Epidémie familiale de distomatose à *F. h.* traitée par le N-méthyl-glucamine.
.. Soc. Med. Hôp. Paris - 12 Janvier 1951, p. 33-38
- 21 - BÜHNER F. - "Weitere Erfahrungen über die parenterale Leberegel therapie, insbesondere die koprologische und klinische kontrolle der Ursodistol wiskung".
.. Monastshere für Veterinärmedizin, 16 (4), 140-42
- 22 - BÜHNER F. et PFEIFFER K. - "Ein neues mittel für die therapie des Befalles der Schafemit dem grosser Leberegel (*F. h.*)
.. Monastshere für Veterinärmedizin 15 (12), 400-404
- 23 - CAPRON A., LESCUT J., et L'HERMINE C. - Distomatose familiale - Etude radiologique et biologique. -
.. Arch. Mal. App. Dig. et de la Nutrit. Paris, 53, 1964, 1-2, p. 158-61.

- 24 - CAPRON A. , ROSE G. , CUFFEAU G. , BIGUET J. et ROSE F. - Apport de la distomatose expérimentale à la connaissance de la Distomatose humaine à *F. h.* - Aspects immunologiques -
.. Revue d'immunologie, Paris, T. 29, 1965, n° 1-2 , p. 25-42
- 25 - CHAMPETIER J.P. - Valeur et limite de quelques examens biologiques dans la distomatose à *F. h.*
.. Thèse Med. ANGERS, 1967
- 26 - CHICHE G. - Contribution à l'étude épidémiologique des distomatoses hépatiques animales dans l'Ouest de la France - Localisations pulmonaires erratiques.
.. Thèse doctorat en Pharmacie, RENNES 1964
- 27 - CHICHE G. et DOBY J.M. - Valeur de la technique de Van SOMEREN modifiée par GREGOIRE et Coll. dans diagnostic microscopique des distomatoses animales et humaines à *F. h.* et *DICROCOELIUM dendriticum*
.. Bull. Soc. Pharm. de l'Ouest, 1964, T. 6, n° 4 , p. 87-98
- 28 - CHICHE G. et DOBY J.M. - Le diagnostic microscopique des distomatoses hépatiques animales et humaines - Valeur comparée de la technique de Van SOMEREN modifiée par GREGOIRE & Coll. et la technique de JANECKSO et URBANYI.
.. Bull. Soc. de Pharm. de l'Ouest 1965, T. 7, n° 2, p.57-64
- 29 - CHICHE G. et DOBY J.M. - La fasciolose pulmonaire par douves erratiques - Fréquence chez le bétail dans le bétail de l'Ouest de la FRANCE.
.. Revue Med.-Vét. T. 141 - Oct. 1965, p. 995-1006
- 30 - CHICHE G. & DOBY J.M. - La distomatose hépatique animale.
.. Bull. Soc. Pharm. de l'Ouest, 1964, T.6, n° 3, p.29-69
- 31 - COQUILLAT P. - La distomatose hépatique en Corse -
.. Thèse Méd. Marseille 1965
- 32 - COUDERT J. et GARIN J.P. - Essai de traitement de la distomatose hépatique par la 4-7 phénantroline 5-6 quinone
.. LYON Med. 1959 n° 12 - 527-37
- 33 - COUDERT J. et TRIOZON F. - Aperçus nouveaux sur l'épidémiologie de la distomatose hépatique dans la région lyonnaise.
.. Presse med. 5 Oct. 1957, 65, n° 7, p. 1586
- 34 - COUMBARAS A. - La distomatose hépatique en Algérie. -
.. Ann. de Parasit. hum. et Comp. T. 41, 1966, n° 1, p.71-77
- 35 - COUSTON F. - Diagnostic et traitement de la distomatose hépatique chez l'enfant.
Thèse Med. TOULOUSE 1962
- 36 - CUADRA M., CHIAPPE C. et CARCELIN B.A. - Las formas febriles agudas de la fasciolosis hepatica. G. E. N.
.. Sociedad venezolana de Gastroenterologia, Caracas 1960, 14 (3), 293-305

- 37 - DAWES B. - Some apparent effects of Bithionol ("Actamer") on *F. h.*
.. Nature London : juaunary 22, 1966 , vol. 209, n° 5021
- 38 - DEJEAN J. - Données nouvelles sur la distomatose, à propos de 24 Observations dans le Bas Limousin.
.. Thèse Méd. BORDEAUX 1960
- 39 - DE MACEDO G.F. - Importancia actual de fasciolase
.. Bol. Servicios de Saudade Publica, Lisboa 1961, v.8, n°4
503-10
- 40 - DESCHIENS R. - Le cresson, la poularde et les 6 Béarnais
.. Presse Med. 64, n° 12, 11 Fév. 1956, p. 265-66
- 41 - DESCHIENS R. - La distomatose hépatique humaine en FRANCE.
.. Ann. Inst. Pasteur, 1958, 34, 256
- 42 - DOBY J.M. , HOCQUET P. , BEAUCOURNU J.C. , CHICHE G., MEVELLE BIDEAU M.,
RAULT B. - La distomatose humaine par *F. h.* dans quelques départements de l'Ouest de la France. A propos de 400 cas.
.. Ouest Med. 20° année, n° 22, 25 Nov. 1967, p. 1373-81
- 43 - DOBY J.M. et RAULT B. - Valeur comparée des techniques de concentration de Telemann-Rivas et de Janeckso et Urbanyi pour le diagnostic de Laboratoire de la Distomatose à *F. h.* et de la trichocéphalose
.. Bull. Soc. sz Pharm. de l'Ouest, 1960, T. 2, n° 3, p. 55-60
- 44 - DURIEZ R. , MORAS P. et GINESTE J. - Aspects particuliers d'une distomatose hépatique à *F. h.*
.. Presse Med. 7 mars 1964, 72, n° 12, p. 667-70
- 45 - EUSEBY J. - Prophylaxie des maladies parasitaires du mouton et du boeuf au pâturage.
.. Rev. Med. Vét. 1959, 110, 538
- 46 - FERRY C., JACQUOT B., KOECHELIN M. , ROBERT G. - Association d'une douve (*F. h.*) et d'un calcul dans le choledoque.
.. Rev. Med. Dijon 1968, T. III, 2, p. 101-4
- 47 - FRAGA DE AZEVEDO et PALMIRA COELHO ROMBERT - L'application de l'immuno-fluorescence au diagnostic de la fasciolose hépatique.
.. Ann. Parasi. (Paris) T. 40, 1965, n° 5, p. 529-42
- 48 - FORMANTIN M., RIBERI P., ROSSAZZA C. , CARNUS - Remarques sur les critères de guérison de la distomatose hépatique.
.. Soc. Med. Mil. Franç. n° 10, 12 Déc. 1963, p. 425-30
- 49 - GAUTHIER R. - Contribution à l'étude de la distomatose hépatique familiale.
.. Thèse Med. Paris 1962
- 50 - GIRARD M., MOULINIER B. , et TETE R. - Distomatose hépatique et allergie au vinaigre.
.. Journ. Med. Lyon, n° 1060 - 5 Sept. 1964, 1489-90

- 51 - GIRAUDET J. - Réflexions sur une épidémie de distomatose hépatique humaine.
.. Presse Med. 27 Janvier 1968, 76, n° 5, 184-92
- 52 - GRASSE P.P. - Traité de Zoologie
.. T. IV, 1° Fasc. p. 551-65
- 53 - GRINEVITCH M. - De la distomatose hépatique, à propos d'une épidémie familiale dans le Cotentin.
.. Thèse med. Paris 1959
- 54 - GUILHON J. "Propriétés fasciolicides d'un dérivé sulfochloré du déphenyl méthane et sa toxicité à l'égard du mouton".
.. Bull. Ac. Vet. T. XXXV, 1962, 4, p. 123
- 55 - GUILHON J. - Action du 4-cyano-2-iodo-6nitrophénol *in vivo* sur *F. h.*
.. C.R. Acad. Sc. (D) Paris , 263, 1234-6 ; 24 Oct. 66
- 55bis - GUILHON J. et GRABER Mo. - Action du Bithionol sur les Amphisostomes et sur *FASCIOLA gigantica*.
.. Bull. Acad. Vet. T. 35, Juillet 1962.
- 56 - HAMOU G.S. - Distomatose hépatique - Observation de 4 cas familiaux - Particularités cliniques et évolutives.
.. Thèse Med. PARIS 1958
- 57 - HANAUT A.
.. Revue du Praticien 1957, VII, 1673
- 58 - HARADA Y. - Chemiotherapy of Paragonimiasis - Experimental studies on the evaluation of the efficacy of drugs for rats infected with *PARAGONIMUS ohirai*.
.. Japenese J. Parasit. 1964, june , v , 13, n° 3, 163-80
- 59 - HERNANDES-CHINAS J.C., TAY et BIAGI F.F. - Epidemia familiar de fasciolosis en la Ciudad de Mexico.
.. Medicina Mexico, 1959, Déc. 10, v. 39, n° 833, 529-81
- 60 - HUART P.M. - Contribution à l'étude anatomoclinique de la distomatose hépatique.
.. Thèse Med. PARIS 1959
- 61 - ISAPOF P. - Contribution à l'étude de la distomatose hépatique.
.. Thèse Med. PARIS 1961
- 62 - JOUBAUD F. -La Delta-cortisone en pathologie hépatique.
.. Sem. Med. 30 Oct. 1957, 1515-18
- 63 - JOUZEL S. - Contribution à l'étude de la distomatose hépatique à *F. h.* en Vendée.
.. Thèse Med. NANTES 1968
- 64 - KABBAZ A. - Distomatose grave à *F. h.* chez l'homme.
.. Thèse Med. PARIS 1956

- 65 - KAFFY L. - Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la Distomatose hépatobiliaire (A propos de 9 cas).
.. Thèse Med. PARIS 1963
- 66 - KENDALL S.B. et PARFITT J.W. - " The chemotherapy of fasciolasis"
.. British Veterinary Journal, 118, (1), 1-10
- 67 - KISSEL P. - Recrudescence de la distomatose hépatique en France . Recherche des facteurs qui expliquent cette recrudescence.
.. Bull. Acad. Nat. Med. T. 41, 19 Mars 1957, p. 231-35
- 68 - KOTELNIKOV G.A. (1959) - The overwintering of infective stages of *F. h.* on pastures in Vologda region.
.. Sbornik Rabot Vologodskaya Nauchno-Iss ledovatelskaya Veterinarnaya Stantsiya, 4, 105-111
- 69 - KOURI P. , BASNUEVO J.C. et ARENAS R. - Introduction du chlorhydrate d'Emétine dans la thérapeutique de la distomatose.
.. Presse Med. 1935, 30, 136
- 70 - KRADOLFER et NIEPP L. - Experimental studies on amoebicidal, antibacterial, antiparasitic phenanthroline compounds.
.. Antibiot. and chemoth. n° 6, June 1958
- 71 - LEVRAT M. , TISSOT A. , PASQUIER J. - Distomatose hépatobiliaire à forme d'ictère par rétention, guérie par le traitement médical.
.. Arch. Mal. Appar. Digest. 1963, 52, 4, 351-55
- 72 - LIENERT E. - Bithionol ("Actamer") ist un "Leregeltest" *F. h.* mirksam. Ztschf Tropenmed.
.. J. Parasit. Stuggart, 1962, v. 13, n° 3 , 338-41
- 73 - LIPNITZKI J. - A propos de 3 cas de distomatose hépatique.
.. Thèse Med; PARIS 1956
- 74 - MAFALDA RUBIO, OLIVOS P.y PUGA F. - Nouveaux cas de distomatose à *F. h.*
.. Boletin chileno de Parasitologia, 1961, p. 38-41
- 75 - MALENFANT M. - Contribution à l'étude de la fasciolose à *F. h.* au Maroc. - Aspects cliniques et épidémiologiques.
.. Thèse Med. PARIS 1961
- 76 - MANDOUL R. , SIGALAS R. et MOURGUES R. - Une épidémie massive de distomatose hépatique aux confins du Lot-et-Garonne.
.. Journ. Med. Bordeaux 1958 , 135, 665-72
- 77 - MARANDON A. - Distomatose hépatique humaine en Corrèze.
.. Thèse Med. TOULOUSE 1956
- 78 - MARTIN G. C. - Les difficultés du traitement de la distomatose hépatique humaine.
.. Thèse Méd. LYON, 1959
- 79 - MAURANGES - Transmission de la Distomatose par le lapin domestique et les animaux de ferme.
.. Ouest Med. 25 Janv. 1968, p. 136

- 80 - MEERSSEMAN F. , FRIESS E. , et BERGONDI J. - Un cas de Distomatose hépatique à *F. h.* - Traitement par le Tétrachlorure de Carbone.
.. Soc. Med. Hôp. de Paris, 7 Juillet 1933, p. 981-84
- 81 - NOEL S. M. - Contribution à l'étude de la Distomatose hépatique à *F. h.*
.. Thèse Med. PARIS 1966
- 82 - OTERDOON H.J. (1961) - An autochthonous infection with *F. h.* in Netherlands
.. Tropical and geographical Medecine - Amsterdam, 13, (2) 97-98
- 83 - OTTAVIANI C. - Distomatose hépatique humaine à *F. h.* (à propos de 4 cas).
.. Thèse Med. BORDEAUX 1960
- 84 - PANTELOURIS E. M. - The common liver fluke *F. h.*
.. Department of zoology. University of Belfast.
- 85 - PAUTRIZEL R. et BAILLENGER J. - Les examens biologiques au cours de la Distomatose humaine.
.. Journ. de Med. de Bordeaux et du Sud-Ouest, 1961, 138, 876-81
- 86 - PAUTRIZEL R. , TRIBOULET J. , DURET J. et COUPRIE M. - Eosinopénie consécutive à l'injection intradermique d'antigène bilharzien chez un sujet bilharzien.
.. Bull. Soc. Path. Exotique T. 57, n° 2, Mars-Avril 1964, p. 331-38
- 87 - PAUTRIZEL R. , BAILLENGER J. et GOUT - Diagnostic immunologique de la Distomatose à *F. h.*.
.. Ann. Biol. clin. n° 3-4 , mars-Avril 1961
- 88 - PLOTNIKOV V.K. , KARNAUKHOV S.N. , ZALNOVA M. I. , ALESEEVA I. A. , BORISOV T. F. , STROMSKAYA - Treatment of human fasciolasis with chloxyle (hexachloroparaxylène).
.. Mediciskaya parazitologija, 1956
- 89 - RAKOTAMALALA J. A. - Contribution à l'étude de l'éosinophilie au cours de la Distomatose hépatique .
.. Thèse Med. PARIS 1960
- 90 - SALVAGNAC J. - A propos de quelques cas particuliers de Distomatose.
.. Thèse Med. TOULOUSE, 1962
- 91 - SCOTT W.F. ; et IRVING K. G. - Fasciolasis in South Africa.
.. South African Med. J. , 1964, Jan 25, v. 38, n° 4, 73-5
- 92 - SWIEZAWSKA E. , KALISZEWICZ S. et GROTT J.W. - Bithionol ("Actamer") as an effective drug against *FASCIIOLOSE hepatica* (report of a case)
.. Wiad. Parazyt. 1967, v. 13, n° 6 - 707-10
- 93 - TAPERNOUX M. - Note concernant les accidents consécutifs au traitement de la Distomatose par le Tétrachlorure de Carbone.
.. Bull. Soc. des Sc. Vet. et de Med. comp. de LYON, 9 Nov. 1930 p. 195-204

- 94 - TAYLOR A.W. - Liver fluke infection in Man.
.. Lancet 1961, Dec. 16, 1334-6
- 95 - TIMAR E. - Cinq cas de Distomatose hépatique humaine reconnus et traités pendant la première phase de la maladie.
.. Thèse Med. PARIS 1958.
- 96 - TOURREAU G. - Le diagnostic et le traitement de la distomatose hépatique (à propos d'une observation personnelle)
.. Thèse Med. Paris 1958
- 97 - TRAN N'GOC DUNG - A propos de 4 cas de Distomatose hépatique à *F. h.* survenus dans le département du Pas-de-Calais.
.. Thèse Med. PARIS 1961
- 98 - UENO H. , WATANABE S. and FUJITA - Anthelmintic effect of Bithionol on bovine Liver Fluke (1)
- Comparaison of anthelmintic effect on sheep Liver Fluke and side function between Bithionol and hexachlorophene.
.. National Institute of animal Health, Ministry of Agriculture and Forestry, Kokubunji P.O. Tokyo
- Action of Bithionol in cattle
.. Journal of Japan Veterinary medical Association 13, (4) 151-55
- 99 - VARAY A. , MALLARMET J. , BERTHELOT J., Mlle ALVAREZ de TOLEDO - Distomatose hépatique récente- Etude topographique de l'infestation par la gammagraphie et la splénoportographie - Traitement par la Phénanthroline quinone.
.. Bull. Soc. Med. Hôp. PARIS 18/19, 615 - 21, 5 Juin 1959
- 100 - VERGER et GUILLARD J.M. - Distomatose hépatique et corticothérapie.
.. Arch. de Ped. 21, 205-7 - fév. 1964.
- 101 - VIDALON J.P. - La Distose hépatique en Corrèze.
.. Thèse Med. PARIS 1962
- 102 - VUJIC B. (1960) "Prilog poznavanju epizootologije Distomatose u N R S"
.. Veterinarski glanisk, Belgrade, 14, (5), 339-43
- 103 - WATSON J.M. - Medical Helminthology
.. 1960 , p. 244
- 104 - YANG Sze-Piao et LIN Chi-Chung - Treatment of Paragonimiasis with Bithionol sulfoxide.
.. J. Formosan Med. Ass. v; 66, No 11.
- 105 - YOGOKAWA M. , WASAKI M. , SHIGEYASU M. , HIROSE H. , OKURA T. et TSUJI M. Chemotherapy of Paragonimiasis with Bithionol V. Studies on the minimum effects doses change in Abnormal X-Rays shadows in the chest after treatment.
.. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1963 Nov. v. 12, n° 6, 859-69
- 106 - YOKOGAWA M. , OKURA T. , TSUJI M. , ISAKI M. , SHIGEYASU M. - Chimiothérapie de la Paragonimiasis par le Bithionol.
.. Japanese J. Parasit. 1962, apr. V., 11 n° 2 - 103-16
- 107 - YOSHIDA Y., MIKAYE, NAKANISHI Y. , NISHIDA K. , YAMASHIKI T. , ISHIKAWA K., FUJISAKA, TANAKA A. et P. BARRAS - Deux cas d'infection humaine à *F. sp.* , traitée par le Bithionol.
.. Japanese J. Parasit. 1962, Oct. v. 11 , n° 5, 411-20

